

Directeur de thèse : D^r G. H. FALLET, privat-docent

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'INTERVENTION
D'UN FACTEUR GÉNÉTIQUE
DANS LA TRANSMISSION
DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HAROLD VASEY

DE

SIGNAU (Berne)

THÈSE N° 2929

1964

PARIS
EXPANSION
— ÉDITEUR —

1965





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545903_0029

Directeur de thèse : Dr G. H. FALLET, privat-docent

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'INTERVENTION
D'UN FACTEUR GÉNÉTIQUE
DANS LA TRANSMISSION
DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HAROLD VASEY

DE

SIGNAU (Berne)

THÈSE N° 2929

PARIS
EXPANSION
— ÉDITEUR —

1965

La Faculté de médecine, sur le préavis de M. le professeur Eric MARTIN, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 mars 1964.

Le doyen :
Jean-Jacques MOZER

Thèse n° 2929.

Mes remerciements vont tout d'abord à mon Maître, le Professeur Eric MARTIN. L'enseignement que j'ai reçu de lui comme étudiant, puis comme assistant, et la bienveillance qu'il a toujours montrée à mon égard, m'ont incité à entreprendre cette étude dans une discipline où il s'était lui-même illustré. Puisse-t-il considérer cette thèse comme un hommage modeste et un témoignage de sincère gratitude.

Le Docteur Georges H. FALLET P. D. me fit l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Non content de l'inspirer, il me communiqua son enthousiasme pour les problèmes de la rhumatologie. Ses conseils et ses encouragements amicaux me furent précieux et je suis heureux de pouvoir exprimer ici mes sentiments dévoués et reconnaissants.

Il aurait été impossible de rédiger cette thèse sans l'appui des Professeurs Georges BICKEL, Werner JADASSOHN, René MACH, Jean-Jacques MOZER, François REUBI et Erwin RUTISHAUSER, qui mirent leur précieuse documentation à ma disposition. Je les prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

J'aimerais remercier également les médecins qui prirent la peine de m'introduire auprès de leurs malades et de leur parenté : les Docteurs P. ALPHONSE, C. BONARD, M. BRUTTIN, R. CAHEN-PASCHOUD, P. CHARDON, P. GAUCHON, F. LAMBELET et J. ZAIONTZ.

Mesdemoiselles Carla BUZZI et Jacqueline SPAHR m'accordèrent une aide efficace et constante dans l'application des techniques délicates du laboratoire. Qu'elles en soient très vivement remerciées.

A ma mère
A ma femme
A mes beaux-parents

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'INTERVENTION D'UN FACTEUR GÉNÉTIQUE DANS LA TRANSMISSION DU LUPUS ÉRYTHÉMA TEUX DISSÉMINÉ

GÉNÉRALITÉS

H. VASEY

L'HÉRÉDITÉ de certaines maladies rhumatismales passionne les auteurs depuis longtemps déjà. Le rhumatisme articulaire aigu (R.A.A.) la spondylarthrite ankylosante (S.P.A.) et la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.) ont été tour à tour l'objet de nombreuses études qui montrèrent l'intervention probable d'un facteur génétique dans leur transmission. Or, si sur le plan clinique déjà il est parfois difficile de distinguer une P.C.E. d'un lupus érythémateux disséminé (L.E.D.), les techniques sérologiques récentes n'ont fait que confirmer l'intrication de ces deux cadres nosologiques. Il est donc logique de penser qu'un facteur génétique pourrait intervenir dans la transmission du L.E.D. et de tenter de le mettre en évidence. Tel est l'objet de ce travail.

I. — INCIDENCE FAMILIALE DE QUELQUES POLYARTHROPATHIES INFLAMMATOIRES ET DE LA POLYARTHRITE CHRONIQUE ÉVOLUTIVE EN PARTICULIER

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

L'incidence familiale du rhumatisme articulaire aigu (R.A.A.) a été mise en évidence en 1940 par le « Report on epidemiology of rheumatic infection in South Australia » (181). Elle serait de 30 % dans ces régions. La même année, Rathe (179) estime cette incidence à 24 %. En 1952, Pigué (172) conclut à la transmission du R.A.A. par un gène autosome, non lié au sexe, à dominance irrégulière et à expressivité variable. En 1957, Stecher (210), citant les travaux de Lawrence (117), Draper (45), Fraser-Roberts et Thompson (66), Jones (108), Wilson (239), Stevenson et Cheeseman (215) et Broccolice-Foulet (31), conclut que, malgré la vulnérabilité de toute population à l'infection streptococcique, 3 % seulement des infectés développent un R.A.A. Cette proportion paraît déterminée génétiquement par un seul gène autosome récessif. McKusick (133) pense également qu'un gène autosome et récessif règle la susceptibilité de l'individu à l'infection streptococcique.

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE.

L'apparition de plusieurs cas de spondylarthrite ankylosante (S.P.A.) dans la même famille a déjà été notée par Mayer (142) en 1928. Stecher (210) fait, en 1957, une revue de la littérature. Il reprend les cas de West (234), Graham (74), Hersch et coll. (92), Riecker et coll. (183), Jacobs et Rose (104) et Muller (154). Ajoutant 56 familles de cas personnels, il conclut à la possibilité d'une transmission de la S.P.A. par un gène autosome dominant. La pénétrance serait de 70 % environ chez les hommes et 10 % ou un peu plus chez les femmes. Dans les familles comptant une femme atteinte, cependant, la pénétrance est quasi complète. En 1957, également, Moghimi (150) rapporte un cas familial de S.P.A.

POLYARTHRITE CHRONIQUE ÉVOLUTIVE.

Les études génétiques portant sur la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.) sont très nombreuses et nous ne pouvons citer tous les travaux parus sur ce sujet.

Rappelons tout d'abord quelques publications mentionnant plusieurs cas de P.C.E. dans une même famille : Mayer (142), Papp et Tepperberg (166), Zellner (243), Holsti et Huvsken (100), Berglund (21), Stecher et Hersch (211), Stecher et Webster (213), Waine (229), Kunkel (113), Fallet (56) (*).

Faisant un pas de plus, quelques auteurs ont recherché systématiquement la présence de cas de P.C.E. dans les familles de leurs malades. Quelques-uns de leurs résultats figurent au tableau I. Il faut citer ici également les travaux de Edström (52) sur des groupes de jumeaux.

La recherche de facteurs agglutinants dans le sérum de sujets apparentés à des malades souffrant de polyarthrites représente la suite logique et le complément des études cliniques. Quelques résultats sont résumés au tableau II.

Dans ce cadre le travail de Lawrence et Ball (118), publié en 1958, mérite une place particulière en raison de son caractère exhaustif. Les auteurs ont procédé à l'examen clinique, radiologique et sérologique des parents, enfants de plus de

(*) Une mère et une fille atteintes de P.C.E. à cellules L.E.

TABLEAU I. — Polyarthrites chroniques évolutives familiales.

Auteur	Année	Nombre de P.C.E.	Nombre de parents examinés	Nombre de parents atteints	%	Groupe de contrôle		
						Nombre de sujets	Nombre de parents examinés	Pourcentage de parents atteints
Hangartner (84)	1938	32	197	43		—	—	—
Short (199)	1949	293			11,9 %	293		5,1 %
Barter (10)	1952	100	538	59	11 %	543		6,4 %
Davidson (40)	1952	532			8,6 %	532		4,6 % (*)
				frères et sœurs	3,8 %			1,8 %
				pères	7 %			3 %
				mères	15 %			9 % (**)
Seppa (195)	1957	177	584		7,6 % (***)	40	203	3,2 % (***)
Stecher (212)	1953	224	1.443	49	3,4 %	448	2.759	0,58 %
Miall (144)	1955	59	334	11	3,1 %	89	502	0,6 %
de Blécourt (25)	1957	100	2.000	52	2,6 %	100		0,8 %
				cousins	0,6 %			0,1 %
				mères	10 %			3 %

(*) Différence significative statistiquement.

(**) Différence presque significative statistiquement.

(***) Ce pourcentage concerne les sujets de plus de 50 ans.

TABLEAU II. — Recherche de facteurs agglutinants dans la parenté de malades souffrant de polyarthrite chronique évolutive.

Auteur	Année	Nombre de P.C.E.	Nombre de parents examinés	Nombre de parents atteints	Test	Positifs	% positif	Groupe de contrôle	
								Sujets examinés	% positif
Ziff (246)	1958	46	140	4 certainement 1 probablement 11 peut-être	Hémagglut.	2	—		
					Inhibition		20 %	140	5 % (*)
		32	71		Tube capil.		14,1 %	71	1,4 % (**)
Robecchi (184)	1959		212		Wagler-Rose		23,7 %		8 %

(*) p inférieur à 0,01.

(**) p inférieur à 0,04.

14 ans et collatéraux de 67 malades atteints de P.C.E. Ce groupe compte 209 personnes dont 183, soit 87 %, sont examinées. Dans 95 % des cas, les examens sont complets. Le groupe de contrôle est constitué par les membres de plus de 14 ans appartenant à des familles choisies au hasard sur le registre électoral de la ville de Leigh (une famille sur 30). Ici encore 822 personnes sur 963 sont examinées (85 %) avec 94 % d'examens complets. Les résultats de cette étude peuvent être résumés comme suit :

— On trouve quatre fois plus de P.C.E. dans les familles de polyarthritiques que dans les familles de contrôle. Ce taux est hautement significatif (p inférieur à 0,01). La maladie est plus sévère dans le premier groupe et les cas douteux sont plus nombreux. Les malades dont la polyarthrite s'accompagne d'une réaction d'agglutination des hématies sensibilisées de mouton (SSCA) positive voient leur parenté plus fréquemment atteinte : 16 % de leurs proches souffrent de P.C.E. cliniquement certaines.

— La radiologie montre des signes évidents de P.C.E. dans 3 % des sujets du groupe de contrôle et 7 % des membres de familles atteintes (p 0,06). Ici encore des altérations radiologiques sont plus fréquentes dans la parenté des cas SSCA positifs : 12 % contre 1 % (p inférieur à 0,01).

— La réaction d'agglutination des hématies sensibilisées de

mouton (SSCA) est positive trois fois plus souvent dans les familles de polyarthritiques que dans le groupe de contrôle. Cette proportion passe à quatre si l'on ne considère que les familles des cas SSCA positifs (p inférieur à 0,01). En effet, celles ne comptant que des cas SSCA négatifs ne se distinguent pas, sur ce point, des familles normales.

— Si l'on fait appel à la classification de l'« American Rheumatism Association », les familles des cas SSCA positifs comportent deux fois plus de P.C.E. probables et certaines que le groupe de contrôle. En revanche, ces cas ne sont pas plus fréquents dans les familles SSCA négatives que dans celles de contrôle. Les auteurs éliminent l'influence du milieu en faisant appel à une enquête antérieure portant sur les personnes de plus de 65 ans appartenant à 1.393 ménages. Cette statistique montre que l'on trouve le même nombre de P.C.E. dans les communautés comptant une P.C.E. que dans la population totale.

Dans les familles des P.C.E. sérologiquement positives, 38 % des sujets de plus de 65 ans ont une réaction d'agglutination positive. La proportion est de 13 % dans un groupe de contrôle comparable. Si l'on admet que le gène est récessif et que tous les homozygotes ont développé une réaction SSCA positive une fois l'âge de 65 ans atteint, la fréquence du

gène serait égale à $\sqrt{0,13}$, c'est-à-dire 36 %. Une personne sur trois serait donc récessive.

Les auteurs concluent que la maladie montre une forte tendance à l'atteinte familiale.

Mentionnons encore les travaux de Plotz et Plotz (174) qui trouvent trois fois plus souvent des tests d'agglutination positifs dans les familles des polyarthritiques que dans leur groupe de contrôle.

Sur la base de travaux cliniques, Pigué (172) et Stecher (210), pensent qu'il est plausible d'attribuer la transmission de la P.C.E. à un gène autosome dominant, les facteurs externes et internes étant à même d'en modifier la pénétrance et l'expressivité. Un argument contre la transmission par le mode récessif est apporté par le travail de Whittinghill et Hendricks (236) portant sur une généalogie comptant dix mariages consanguins.

Ziff et coll. (246) ne pensaient pas pouvoir affirmer sur la base de leurs études cliniques et sérologiques, en 1958 (voir tableau II), la transmission héréditaire d'une globuline pathologique dans les familles de polyarthritiques. Ils rappelaient néanmoins que l'on connaît d'autres globulines déterminées génétiquement (*).

En 1961, toutefois, Ziff (244) reprend les données de la littérature et conclut qu'à l'origine de la P.C.E., il y a probablement une atteinte génétique touchant le système réticulo-endothélial.

II. — RELATIONS ENTRE LA POLYARTHRITE CHRONIQUE ÉVOLUTIVE ET LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Avant la découverte du phénomène L.E. par Hargraves, Richmond et Morton, en 1948 (85), seules étaient reconnues les formes aiguës classiques du L.E.D. Le diagnostic reposait, en effet, essentiellement sur la présence de lésions cutanées, d'une néphropathie lupique, de l'endocardite de Libmann-Sachs et sur l'évolution rapidement fatale de la maladie.

Le test L.E. a permis de dépister la maladie beaucoup plus facilement et l'on s'est aperçu que le lupus érythémateux disséminé était une collagénose extrêmement polymorphe pouvant apparaître sous les aspects cliniques les plus variés. Il a fallu en particulier admettre l'existence de formes subaiguës et même chroniques, compatibles avec une longue survie, dont certaines, par leur symptomatologie à prédominance polyarticulaire, ressemblaient fort à la P.C.E. Sur le même plan clinique, d'autre part, la P.C.E. n'est plus actuellement considérée comme une maladie purement articulaire. On admet, au contraire, qu'elle est capable d'atteindre d'autres tissus : reins, plèvre, poumons, cœur, système nerveux, etc. Distinguer la P.C.E. du L.E.D. peut devenir alors extrêmement difficile et l'on se trouve dans le domaine des « formes frontalières » de Martin (138, 139, 140) ou des collagénoses intriquées de Siguier (206).

Souvent le laboratoire lui-même ne permet pas d'établir une distinction entre P.C.E. et L.E.D. Il est inutile de revenir sur les modifications de l'équilibre protidique qui n'ont rien de spécifique même pour le groupe entier des collagénoses. Qu'en est-il des facteurs sériques plus particuliers ? La réaction de *fixation au latex*, par exemple, étudiée par Fallet et coll. (61), donne 86 % de positivité chez 250 P.C.E., 0 % chez 105 sujets sains et 8,9 % dans un groupe de 505 malades atteints d'affections non rhumatismales. Par contre, plus d'un tiers de 30 L.E.D. ont une réaction positive. La recherche des *anticorps antinucléaires* par la méthode des anticorps fluorescents, par contre, donne près de 100 % de résultats positifs dans le L.E.D., 1 à 4 % chez les individus sains et de 10 à 65 % de résultats positifs dans la P.C.E. [Seligmann (193), Holman (98) et Hall et coll. (83)].

Le test L.E. lui-même ne permet pas de délimiter la P.C.E. et le L.E.D. Il existe en effet, suivant les auteurs, un nombre variable de P.C.E. à cellules L.E. Fallet et coll. (63) font en 1959 une revue de la littérature et rassemblent 3.072 P.C.E. dont 307 développent des cellules L.E., soit un pourcentage global de 10 % (170, 130, 232, 208, 102, 187, 112, 221, 164, 157, 121, 68, 64, 203, 11, 136, 19).

La proportion minimale est donnée par Ishmael (102) : 1 % sur 506 P.C.E. sous traitement stéroïdien. Le pourcentage le plus élevé, 31 %, est atteint par Pease (170) sur 63 P.C.E. Fallet (63) lui-même trouve 18 P.C.E. à cellules L.E. sur 102 malades, soit 17 % (*).

Reprenons les éléments de la discussion du travail de Fallet (63).

— *Le phénomène L.E. observé dans la P.C.E. est-il identique au phénomène de Hargraves ou n'est-il qu'un pseudo-phénomène L.E. ?*

Il semble admis que dans la P.C.E. le degré de positivité du phénomène L.E. est plus faible que dans le L.E.D. D'autre part, certaines pseudo-cellules L.E. (cellules du type A et B de Heller) sont souvent seules présentes dans la P.C.E. Mais ces cellules sont presque toujours satellites de la vraie cellule L.E. dans le L.E.D. Gsell et Miescher (82) et Seligmann (193, 194) seraient parvenus à mettre en évidence certaines différences antigéniques entre les sérums de ces deux collagénoses. Les premiers enregistrent des tests de consommation d'antiglobulines et de fixation au latex sur nucléoprotéines beaucoup plus souvent positifs dans le L.E.D. que dans la P.C.E. à cellules L.E. Le second n'aurait pas retrouvé d'anticorps anti-DNA dans 23 P.C.E. à cellules L.E., un vingt-quatrième cas ne donnant qu'une réaction douteuse. Néanmoins, chaque P.C.E. étudiée par Fallet (63) présentait au moins 5 cellules L.E. répondant aux critères morphologiques classiques. Plusieurs préparations colorées par la méthode de Feulgen (65) ont toujours prouvé l'origine nucléaire des inclusions. Les tests indirects de Fallet et Ziff (64) sont toujours venus corroborer les résultats de la technique directe de Zimmer et Hargraves (247). Enfin, le comportement chroma-

(*) D'autres cas de P.C.E. à cellules L.E. sont signalés par BENCZE (17) et HALL (83).

(*) La globuline anti-hémophilique, la coeruleoplasmine, la gammaglobuline dans l'agammaglobulinémie familiale, l'haptoglobine de la fraction alpha 2 et une composante alpha 2 dans l'amyloïdose primaire systémique.

tographique d'un sérum de P.C.E. à cellules L.E. est identique à celui d'un sérum de L.E.D. au fractionnement sur carboxyméthylcellulose. Dans ces conditions, le phénomène L.E. observé dans la P.C.E. est considéré comme superposable à celui du L.E.D. (*).

— *S'il est authentique, le phénomène L.E. donne-t-il le droit à lui seul de déclasser une P.C.E. par ailleurs typique pour en faire un L.E.D. ?*

Le phénomène L.E. ne se rencontre que rarement en dehors du L.E.D. Malgré leur intérêt particulier, nous ne pouvons nous étendre sur les syndromes d'intolérance à l'hydralazine et à l'hydantoïne qui peuvent parfois simuler la maladie lupique. Nous nous contenterons d'énumérer au tableau III, sans les discuter, les références concernant ces deux affections ainsi que quelques autres maladies où des cellules L.E. ont été parfois mises en évidence. Il est difficile de se prononcer sur la spécificité du phénomène L.E. alors que son processus d'élaboration dans le L.E.D. nous échappe autant que la raison de son apparition dans les syndromes cités au tableau III. Il semble, néanmoins, que parmi les maladies autres que le L.E.D., la P.C.E. occupe une place privilégiée par les pourcentages de positivité atteints. L'apparition de cellules L.E. n'autorise pourtant pas à elle seule le transfert d'une P.C.E. par ailleurs classique ou même oligosymptomatique dans le groupe des L.E.D., pas plus que le test d'agglutination positif ne permet le dé classement de 30 % des L.E.D. dans le cadre des P.C.E.

Dans la parenté des malades atteints d'un L.E.D., on trouve souvent des individus souffrant de P.C.E. ou présentant des tests d'agglutination positifs sans être malades. Ceci est un argument supplémentaire en faveur d'une relation étroite entre les deux maladies.

Brandt et Weihe (29) rapportent l'apparition d'un lupus érythémateux, peut-être discoïde, et d'une P.C.E. chez deux jumeaux univitelins.

Jessar et coll. (107) citent, en 1953, une famille dont un membre est atteint d'un L.E.D. et un autre d'une P.C.E.

Larsson et Leonhardt (115), dans une famille comptant 2 sœurs et une cousine éloignée atteintes de L.E.D. (famille B), trouvent une autre sœur souffrant d'une P.C.E. Dans une autre famille étudiée (A) : sur 14 frères et sœurs, on trouve 3 sœurs atteintes de L.E.D. dont une forme bénigne sans cellules L.E. Une autre sœur présente quelques arthralgies, une augmentation du taux des gamma-globulines et une réaction de Waaler-Rose positive au titre de 1:1.024.

Holman et Deicher (99) décrivent 5 sujets atteints de P.C.E. dans 18 familles comptant un L.E.D.

Kunkel (113) publie une généalogie où l'on remarque un cas de P.C.E. dont les deux enfants ont des tests d'agglutination positifs et dont une petite-fille, de plus, souffre d'un L.E.D.

Rodnan et coll. (185) examinent 59 parents proches de 17 cas de L.E.D. et trouvent 2 personnes atteintes de P.C.E. et deux autres sujets présentant un test de fixation au latex positif.

Rabinowitz (177) mentionne dans sa thèse deux cas de la Policlinique universitaire de Médecine de Genève. Une personne est atteinte de P.C.E. classique. Sa sœur fut considérée longtemps comme une P.C.E. à cellules L.E. L'évolutivité, la présence de tests L.E. et de consommation d'antiglobulines fortement positifs, le caractère nécrosant de l'artérite sur la biopsie musculaire, justifiaient à la longue le diagnostic de L.E.D. subaigu.

Dubois (47) cite une famille où une tante et sa nièce sont atteintes de L.E.D. Le père de cette dernière souffre d'une P.C.E. et son frère d'une périartérite noueuse.

(*) On pourra consulter encore à ce sujet les travaux de FALLET (57, 58, 60) et SCHEIDEGGER (191).

TABLEAU III. — Apparition du phénomène L.E. en dehors du lupus érythémateux disséminé et de la polyarthrite chronique évolutive.

Maladie	Année	Auteur
Syndrome à l'hydralazine (**)	1953	Morrow et coll. (153)
	1954	Dustan et coll. (51)
		Perry et coll. (171)
	1955	Landsbury et coll. (114)
		Henn et coll. (91)
		Weiss et coll. (232)
	1956	Erickson et coll. (55)
		Comens (37, 38)
		Ogryzlo (163)
	1957	Bonnet de la Tour et coll. (28)
Syndrome de l'hydantoïne	1950	Barnes et coll. (9)
	1953	Miescher et coll. (148)
	1957	Ruppli et coll. (190)
	1953	Walsh et coll. (230)
	1955	Paull (168)
Réaction à la pénicilline	1956	Heller et coll. (88)
	1958	Louis et coll. (129)
Réaction à la phénylbutazone	1956	Ogryzlo (163)
Hépatites et cirrhoses (**)	1952	McKay et coll. (132)
	1955	Bettley (24)
		Joske et coll. (110)
		Sherlock (198)
	1956	Bearn et coll. (12)
		Heller et coll. (88)
		Ogryzlo (163)
	1958	Neumann et coll. (159)
	1960	Beickert et coll. (15)
	1961	Rothfield et coll. (188)
Affections thyroïdiennes ..	1957	Wilkinson (237)
	1958	Hijmans (95)
	1959	White (235)
		Thomas (220)
	1961	Hijmans et coll. (94)
Anémie pernicieuse	1950	Berman et coll. (23)
Anémie hémolytique	1951	Lee (119)
	1956	Ogryzlo (163)
Dermatite herpétiforme ..	1950	Berman et coll. (23)
Moniliase	1951	Gausewitz et coll. (70)
Tuberculose miliaire	1955	Jacobs (103)
Tumeurs : lymphome	1956	Ogryzlo (163)
myélome	1949	Montgomery et coll. (151)
Autres collagénoses :		
Dermatomyosite (**)	1956	Christianson et coll. (35)
		Ogryzlo (163)
	1961	Miescher (147)
Périartérite noueuse	1954	Lincoln et coll. (125)
	1956	Ogryzlo (163)
Sclérodémie (*) (**)	1955	Volpe et coll. (227)
	1957	Arnold (6)
	1959	Marmont (136)
	1960	Beickert et coll. (15)

(*) Nous avons également observé un phénomène L.E. positif dans une sclérodémie en traitement à la Policlinique médicale universitaire de Genève.

(**) Des anticorps antinucléaires ont été mis en évidence dans ces affections par Holman (98).

Garcia-Morteo et coll. (69) trouvent 3 cas de P.C.E. dans les familles de 19 cas de L.E.D. (2 mères et un frère). Sur les 44 membres des familles examinées, 16 (36 %) présentent une ou plusieurs réactions sérologiques positives de la P.C.E. Le test d'inhibition est le plus souvent positif : 13 fois. Latex et test capillaire sont positifs 5 fois. La fréquence plus élevée de réactions positives pour la P.C.E. est statistiquement hautement significative dans ce groupe.

Siegel et coll. (202) examinent 142 personnes apparentées à 46 cas de L.E.D. Leur groupe de contrôle est formé de 142 sujets parents de 42 personnes saines ou souffrant d'affections non rhumatismales. S'ils ne trouvent pas plus souvent le facteur rhumatoïde dans le premier groupe, les auteurs constatent que la P.C.E. clinique y est présente dans 4,9 % des cas (1,4 % dans le groupe de contrôle). Nous aurons l'occasion de revenir sur les résultats de ce travail qui cite également un pedigree dans lequel une mère présente un L.E.D. et sa fille une P.C.E. à cellules L.E.

Fallet et coll. (59), enfin, étudient une famille comptant 2 L.E.D., une P.C.E. certaine, une P.C.E. probable, peut-être 2 polyarthrites juvéniles et 2 personnes avec un taux d'agglutination pathologique.

En conclusion, la plupart des travaux récents admettent l'intervention probable d'un facteur héréditaire dans la transmission de la P.C.E. On ne peut, d'autre part, manquer d'être frappé par les liens unissant tant sur le plan clinique que biologique la P.C.E. au L.E.D., la P.C.E. à cellules L.E. étant considérée, pour l'instant, comme un groupe intermédiaire d'attente. Qu'on incrimine un facteur biochimique (*) [Badin (7)] ou un facteur héréditaire [Ziff (244)], il est tentant d'unir P.C.E. et L.E.D. dans un large groupe nosologique et étiologique commun.

III. — RELATIONS ENTRE LE LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISCOÏDE ET LE LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISSÉMINÉ

Le lupus érythémateux discoïde (L.E. discoïde) et le lupus érythémateux disséminé présentent de nombreux liens de parenté. Nous allons les envisager sous deux aspects : le passage d'une forme de maladie à l'autre et la coexistence des deux maladies dans la même famille. Ensuite, quand nous aurons rapporté quelques faits en faveur de l'intervention d'un facteur héréditaire dans la transmission du lupus érythémateux discoïde, nous disposerons d'un argument de plus en faveur de l'intervention d'un facteur semblable dans la transmission du L.E.D.

(*) D'ailleurs éventuellement aussi de nature héréditaire.

Avant d'entrer plus avant dans ce sujet, il convient sans doute de définir les termes employés : le nom de lupus érythémateux disséminé dont nous nous servons ici s'est enraciné dans la littérature française comme équivalent du « systemic lupus erythematosus » des Anglo-Saxons et du « Lupus erythematosus disseminatus » ou « viscéraler Lupus erythematosus » des pays germaniques. D'autres termes français : lupus érythémateux systémique ou mieux lupo-érythémato-viscérisme maligne sont moins utilisés et cela est regrettable car ils évitent la confusion entre l'affection plurisystémique et la forme particulière de lupus érythémateux discoïde où les lésions cutanées sont distribuées sur plusieurs segments de peau.

Une proportion importante de L.E.D. débutent comme des L.E. discoïdes classiques. Kaposi (111) est le premier à avoir signalé ce passage. Pour Ormsby (165), 25 à 30 % des L.E.D. aigus et subaigus commencent par des L.E. discoïdes. Dans une statistique de Wilson (240), 20 % de 196 L.E.D. aigus et 26 % de 96 L.E.D. subaigus ont eu une genèse semblable. Dans le travail de Shearn et Pirofsky (197), 6 de 34 L.E.D. se présentaient au début comme des formes discoïdes. Harvey (86) pense également qu'un L.E. discoïde peut soudainement se transformer en L.E.D. et rapporte un exemple d'une telle évolution. Dans l'étude de Haserick (87), 6 cas de L.E.D. sur 120 débutent comme des L.E. discoïdes. Neuf L.E.D. se comportent par ailleurs absolument comme des formes discoïdes en période de rémission après traitement. Reiches (180) présente 3 autres observations de lupus érythémateux qui passent de la forme discoïde à la forme disséminée. Un des cas princeps de notre étude génétique développe son L.E.D. après avoir souffert pendant des années de L.E. discoïde.

On admettra d'autant mieux le passage d'une maladie à l'autre si l'on considère que la limite les séparant est parfois très floue. De 20 L.E. discoïdes étudiés par Rasponi (178), 9 ont un test L.E. positif sans signes de systématisation. Dubois (48) trouve une atteinte systémique dans 96 % de 41 L.E. discoïdes. Marten (137) constate également des lésions plurisystémiques dans la moitié d'un groupe de 66 L.E. discoïdes. Dans le matériel de Pascher (167), 3 L.E. discoïdes seulement sur 105 ont un test L.E. positif mais deux tiers d'entre eux montrent des signes de systématisation. Benett (20) signale un autre fait très intéressant : 4 L.E. discoïdes sur 17 ont un test de fixation au latex positif : 2 sur 13 cas sans manifestations articulaires et 2 sur 4 malades souffrant d'arthralgies fugaces.

D'autres travaux portant sur :

— la température des lésions cutanées, l'hyperémie digitale,

TABLEAU IV. — Lupus érythémateux discoïde et lupus érythémateux disséminé survenant dans la même famille.

Année	Auteur	Cas	Remarques
1924	Gruetz (81)	1 frère : L.E.D. 1 frère : L.E. discoïde	Décédé à l'âge de 17 ans.
1951	Brunsting (33)	Mère : L.E. discoïde Fille : L.E.D.	
1955	Haserick (87)	1 sœur : L.E.D. 1 frère : L.E. discoïde 1 sœur : L.E.D. 1 sœur : L.E. discoïde	
1956	Mc Quistion (134)	Mère : L.E.D. Nouveau-né : L.E. discoïde ?	Début 11 mois après l'accouchement. Biopsie cutanée, test L.E. négatif.
1959	Beckett (13)	Fille : L.E. discoïde Mère : L.E.D.	Évolue depuis 10 ans, test L.E. négatif. Évolue depuis 2 ans, test L.E. positif.
1960	Cook (39)	Père : L.E. discoïde Enfant : L.E.D.	
1960	Rodnan (185)	Un L.E. discoïde et un L.E.D. dans la même famille	

la vasodilatation réflexe des doigts et la pléthysmographie photo-électrique [Huff et coll. (101)] ;

— les polysaccharides cutanés [Stoughton et Wells (216)] ;
— les modifications électrophorétiques du sérum [Walker et Benditt (231)] ;

— l'aspect histologique des lésions cutanées [Mc Creight et Montgomery (131)] montrent également combien les deux maladies sont voisines.

L'attention de plusieurs auteurs a été attirée par quelques familles où l'on trouve réunis le L.E.D. et le L.E. discoïde. Le tableau IV rassemble les renseignements concernant ces cas. Notre étude étant centrée sur le L.E.D., nous avons trouvé un grand nombre de partisans de l'hypothèse apparentant ces deux maladies (5, 16, 48, 49, 86, 87, 93, 101, 131, 137, 165, 167, 178, 216, 218, 225, 228, 231, 240) et un plus petit nombre d'adversaires (90, 152, 223). Pour tenter de résoudre ce problème, Reiches (180) adresse, en 1957, un questionnaire à 1.200 membres de l'American Academy of Dermatology. Il obtient 792 réponses. 192 dermatologues ont observé 353 passages du L.E. discoïde au L.E.D. 600 spécialistes n'ont jamais rencontré cette transformation. De 100 internistes consultés, 39 admettent l'identité des deux maladies et 61 la rejettent, pour l'instant du moins. Après cette enquête, Reiches (180) lui-même se déclare partisan de la théorie uniciste et nous sommes tentés de nous rallier à cette opinion.

IV. — INCIDENCE FAMILIALE DU LUPUS ÉRYTHÉMA TEUX DISCOÏDE

Une revue de la littérature parue entre 1901 et 1962, nous a permis de trouver de nombreux cas de lupus érythémateux discoïdes familiaux. Le tableau V donne un aperçu de ces cas. Le problème est certes encore débattu mais nombreux sont les auteurs qui considèrent le lupus érythémateux discoïde comme une affection héréditaire. Les fratries dont 3 membres sont atteints sont très suggestives à cet égard.

Que l'on considère donc le lupus érythémateux disséminé comme une affection voisine de la polyarthrite chronique évolutive ou comme la forme sévère d'un mal pouvant se manifester sous un aspect oligosymptomatique (lupus érythémateux discoïde), on ne peut manquer d'être frappé par les rapports étroits le liant avec des maladies dans la transmission desquelles interviennent très probablement des facteurs héréditaires.

V. — LUPUS ÉRYTHÉMA TEUX DISSÉMINÉ FAMILIAL

Le lupus érythémateux disséminé reste une maladie peu fréquente et il n'est pas étonnant que les cas familiaux décrits ne soient pas suffisamment nombreux pour qu'on puisse affirmer la présence d'un gène responsable et connaître son éventuel mode de transmission. Cependant, nous avons trouvé dans la littérature mention de 35 familles totalisant 79 cas de L.E.D. auxquelles vient s'ajouter une famille comportant 2 malades. Les renseignements disponibles concernant les exemples d'apparition familiale du L.E.D. sont réunis dans le tableau VI.

TABLEAU V. — Lupus érythémateux discoïde familial.

Auteur	Année	Malades
Róna (186)	1901	Deux sœurs, peut-être trois.
Sequeira (196)	1903	Deux sœurs. Deux sœurs.
Cohn (36)	1907	Un frère et une sœur.
Truffi (224)	1924	Trois sœurs.
Michelson (145)	1929	Une sœur et un frère.
Scllick (200)	1929	Deux sœurs.
Veiel (226)	1931	Un frère et une sœur.
Abramowitz (1)	1933	Un frère et une sœur (biopsies cutanées).
Greenhouse (75)	1932	Deux sœurs (biopsies cutanées).
Beek (14)	1936	Deux frères.
Jordan (109)	1936	Deux sœurs.
Hirschberger (96)	1936	Une mère, ses deux enfants et sa sœur.
Maschkeleson et coll. (141)	1936	Une mère et sa fille. Une sœur et un frère. Deux sœurs. Trois frères. Deux sœurs. Un père et sa fille. Une mère et sa fille. Deux frères. Soit 17 malades sur 1.500 lupus érythémateux discoïdes rassemblés de 1921 à 1934
Legghe (11)	1937	Deux cousins et un oncle. Les deux premiers présentent certains signes de systématisation mais l'autopsie ne permet pas d'affirmer le diagnostic de L.E.D.
Weissenbach et coll. (233)	1938	Une mère et sa fille.
Rabeau et coll. (176)	1939	Une mère et sa fille.
Jaworowska (106)	1944	Trois sœurs.
Zeisler et coll. (242)	1944	Un frère et sa sœur. Ils sont de plus atteints, ainsi que leurs parents et deux sœurs, de thyrotoxicose.
Dupont et coll. (50)	1947	Deux sœurs.
Brunsting (33)	1951	Cinq couples de sœurs.
Gigli (71)	1951	Deux jumeaux univitellins.
Lot (128)	1951	Un frère et sa sœur. Deux frères. Deux jumeaux univitellins. Deux frères. Un père et sa fille. Soit 5 cas familiaux sur 100 malades observés en 2 ans.
v. Gruenhagen (78)	1953	Deux jumelles univitellines.
Grupper et coll. (79)	1955	Une mère et son fils. Quelques symptômes suggèrent la dissémination : leucopénie, vitesse de sédimentation accélérée mais le test L.E. est négatif.
Anoreeva et coll. (4)	1961	Deux sœurs.
Nagy et coll. (155)	1962	Une mère et son fils. Seul cas familial sur 250 malades.
Stegall et coll. (209)	1962	Deux jumelles univitellines. Biopsies cutanées. Certains signes font redouter le passage au L.E.D.

VI. — FACTEURS POUVANT EXPLIQUER L'APPARITION DE PLUSIEURS CAS DE LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISSEMINÉ DANS LA MÊME FAMILLE

L'apparition de plusieurs L.E.D. dans la même famille peut être expliquée de différentes façons. Le hasard, les influences externes, la transmission à travers la barrière placentaire ou par le lait maternel et, enfin, l'intervention d'un facteur génétique ont été incriminés tour à tour.

La *coïncidence* a été invoquée par Pirofsky et Shearn (173) ainsi que par Giussani et coll. (72). Siegel (202), après une étude aussi exhaustive que possible d'une partie de la population urbaine de New-York, évalue à 10 le nombre de nouveaux L.E.D. diagnostiqués chaque année par million d'habitants. Huit des familles rassemblées au tableau VI comptent plus de 2 membres atteints. Cette fréquence paraît difficilement pouvoir s'expliquer par le hasard seul.

Si l'influence de *facteurs externes* semble jouer un rôle déterminant dans le déclenchement de la maladie, elle ne paraît pas devoir être rendue responsable comme le pense Neuss (160) des cas familiaux. Le travail de Larsson et Leonhardt (115) comportant un groupe de contrôle formé de conjoints des malades étaye cette impression négative.

Plusieurs auteurs ont montré que le *facteur L.E. passe la barrière placentaire*.

Bridge et Foley (30) ont trouvé des cellules L.E. jusqu'à l'âge de 7 semaines chez l'enfant sain d'une malade atteinte de L.E.D. A 4 mois, le facteur ne pouvait plus être mis en évidence. Berlyne et coll. (22) ont suivi pendant 6 mois deux enfants de mères lupiques. Le test L.E. est resté positif chez les nourrissons durant les 7 premières semaines. Comme il était plus positif chez l'enfant nourri le plus longtemps au sein — les auteurs se demandent si le facteur L.E. pourrait être transmis par le lait. Dans les 2 cas, les bébés étaient bien portants. Une femme étudiée par Burman et Oliver (34) développe un L.E.D. pendant une première grossesse qui se termine par la naissance d'une fille normale. Une seconde grossesse, entraînant une nouvelle poussée de L.E.D., est interrompue par hystérotomie à la vingtième semaine. On trouve alors quelques cellules L.E. chez le fœtus dont les organes se révèlent sans particularités à l'examen anatomique. Par contre, le test de Coombs direct est positif aussi bien chez la mère que chez l'enfant. Les auteurs concluent au passage transplacentaire des facteurs responsables du test de Coombs et du test L.E. Mijer et Olsen (149) publient l'observation d'une femme atteinte d'un L.E.D. pendant une première grossesse. Un enfant viable naît à la trente-cinquième semaine mais décède après 24 heures. Son autopsie ne montre pas de signes de L.E.D. (diagnostic anatomo-pathologique : « hyaline membrane disease »). Une deuxième grossesse est accompagnée d'une nouvelle poussée de la maladie. Une fille normale naît à terme. On trouve des cellules L.E. dans le sang périphérique de l'enfant jusqu'à la septième semaine alors que, cliniquement, rien ne permet de soupçonner un L.E.D. Le taux des gamma-globulines du bébé est normal. Nathan et Snapper (156) observent, en 1958, la transmission simultanée à travers le placenta du facteur L.E. et d'un facteur responsable d'une thrombocytopénie. Le test L.E. se négative en 7 jours et la thrombocytopénie disparaît en 20 jours. A 6 mois, l'enfant paraît sain. Seip (192) publie un cas semblable : la mère souffre d'un L.E.D. avec anémie, leucopénie, thrombocytopénie discrète et test L.E. positif. Au moment de l'accouchement, on constate chez elle des signes d'hémolyse, un test de Coombs positif, une poussée réticulocytaire et la présence d'anticorps anti-érythrocytaires probablement froids. L'enfant paraît bien portant à la naissance quoique un peu pâle. Il est hospitalisé à l'âge de 2 mois pour une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie — à vrai dire peu importante — et un taux de bilirubine élevé. Le test L.E. est négatif. Après plusieurs transfusions, la guérison est obtenue en quelques

jours par un traitement stéroïdien. Seip conclut au passage transplacentaire des anticorps anti-érythrocytaires, anti-leucocytaires et anti-thrombocytaires. L'enfant, revu à l'âge de 3 mois et demi, se trouve en bonne santé.

Tous les auteurs cités plus haut ne pensent pas que la transmission du facteur L.E. à travers le placenta entraîne l'apparition, précoce ou tardive, d'un L.E.D. chez l'enfant.

L'opinion contraire est défendue par Glagov et Gechman (73) pour qui le passage à travers le placenta d'une substance antigénique pourrait être responsable de la formation d'anticorps chez le fœtus. Hogg (97) présente une famille comme exemple de la transmission par voie placentaire du L.E.D.

Une primipare de 29 ans, atteinte d'un L.E.D. subaigu (lésions cutanées, articulaires discrètes, test L.E. négatif), donne le jour à un enfant légèrement prématuré et qui décède après 48 heures. Le test L.E. n'a pas été pratiqué chez le nouveau-né. Cœur et poumons ont été seuls disponibles pour l'examen anatomo-pathologique. Ils montrent une fibro-élastose sous-endocardique, une artérite pulmonaire et la présence de corps hématoxilylophiles dont certains prennent la coloration de Foulgen alors que la plupart restent négatifs. L'auteur considère le diagnostic et le transfert du L.E.D. comme certains et se sert de cet exemple pour étayer l'hypothèse d'une relation de voisinage entre la fibro-élastose sous-endocardique et des collagénoses telles que le L.E.D. (*).

Dias et coll. (44) admettent également que la maladie se transmet à travers le placenta par l'intermédiaire de son agent responsable, le facteur L.E.

A l'appui de cette théorie, ils citent l'observation d'une femme de 24 ans, atteinte de L.E.D. Son enfant, né prématurément à 8 mois, présente une éruption sur le visage et des adénopathies rétro-auriculaires. Il est hospitalisé à l'âge de 3 mois, fébrile, amaigri, porteur de pétéchies, présentant une hépato-splénomégalie et des condensations pulmonaires diffuses bilatérales sur la radiographie du thorax. La vitesse de sédimentation est élevée : 45 mm à la première heure ; il y a des traces d'albumine dans les urines. Le test L.E. est positif. L'enfant décède mais l'autopsie est malheureusement refusée.

Il s'agit ici d'une observation tout à fait isolée. Parmi les 558 cas de L.E.D. rassemblés par Harvey et coll. (86) et comportant des observations de Jessar, Dubois, Shearn et Pirofsky, aucun ne débute avant l'âge de 2 ans. La plupart des 64 enfants réunis par Royer (189) tombent malades après 9 ans. Le phénomène L.E. n'assure pas ici le diagnostic quoiqu'il ne soit pas observé habituellement si tard après transfert passif du facteur L.E. En l'absence d'examen histo-pathologique, nous ne nous sommes pas cru autorisé à inclure cette observation comme l'ont fait Brunjes et coll. (31) dans la liste des cas familiaux.

Nous nous rallions à l'opinion qu'exprime notamment Leonhardt (122) : il est peu probable qu'un antigène transmis par voie placentaire attende, en général, la troisième ou la quatrième décade pour se manifester.

A cet argument viennent s'ajouter les faits suivants :

— Ellis et Berenston (53) étudient les conséquences de la grossesse sur le L.E.D. chez 56 femmes atteintes de formes aiguës et 13 de formes subaiguës. Ils ne paraissent pas avoir rencontré de L.E.D. chez les enfants examinés. Friedman et Rutherford (67) eurent

(*) Il faut rappeler que la présence de corps hématoxilylophiles a été signalée en dehors du L.E.D. par WORKEN et PEARSON (241).

TABEAU VI. — Lupus érythémateux disséminé

Auteurs	Année	Famille	Cas	Degré de parenté	Âge	Peau	Articulations	Système
Adams (2)	1954	I	1 2	Mère Fille	41 30	+	+	
Agranat (3)	1957	II	3 4	Sœur Sœur	30 45		+	
Bloom (26)	1958	III	5 6	Sœur Sœur	27 22			Pe
Brunjes (32)	1961	IV	7 8	Mère Fille	32 14	+	+	
		V	9 10	Frère Sœur	36 18	+	+	
		VI	11 12 13 14 15	Sœur Sœur Sœur Sœur Sœur	26 14 10 11 14	+	+	
		VII	16	Sœur	22	+	+	
Brunsting (33)	1951	VIII	17 18	Jumelles univitellines				Pa
Cook (39)	1960	IX	19 20	Sœur Sœur				Pa
		X	21 22	Sœur Sœur				
Davis (41)	1951	XI	23 24	Jumelles univitellines	18 20			
Dubois (47)	1961	XII	25 26	Mère Fille	41 30			Pa
		XIII	27 28	Tante pat. Nièce	15			Pa
Fallet (59)	1963	XIV	29 30	Cousine Cousine issue de germ.	28 19	+	+	
Garcia-Morteo (69)	1961	XV	31 32	Mère Fils		+	+	
Giussani (72)	1960	XVI	33 34	Sœur Frère	20 18		+	
Glagov (73)	1956	XVII	35 36	Mère Fille	44 18	+	+	
Griffin (77)	1958	XVIII	37 38 39	Père Fille Fils	46 26 15	+	+	
Grupper (79)	1955	XIX	40 41	Mère Fils	58 30	+	+	
Henley (90)	1959	XX	42 43	Frère Frère				
Holman (99)	1960	XXI	44 45 46	Grd-mère mat. Mère Fille				Pa
Larsson (115)	1959	XXII (*)	47 48	Sœur Sœur	34 24	+	+	
Lawrence (116)	1960	XXIII	49 50	Sœur Sœur				Pa
Leonhardt (122)	1957	XXIV	51 52 53	Sœur Jumelles bivitellines	43 34 33	+	+	
Lopes Cardozo (126)	1955	XXV	54 55 56	Sœur Sœur Sœur	16	+		Pa
Losada (127)	1958	XXVI	57 58	Mère Fille	40 10	+	+	

atteints			Leucopénie	Test L.E.	Histologie	Remarques
Système cardio-vasculaire	Plèvre et poumons	Système nerveux				
?	+			+	Cutanée : très suggestive, fibrose périartériolaire concentrique de la rate à l'autopsie.	Diagnostic histologique rétrosp. —
(+)	(+)			+		— Wassermann positif.
détails						— Décédée.
+	+		—	+	L.E.D. (autopsie).	L.E.D. (autopsie).
+	+	+	—	+		Décédé, pas d'autopsie.
+	+		—	+		—
	+		—	+	L.E.D. (autopsie).	Hypergammaglobulinémie familiale.
+	+	+	(+)	+	Autopsie : compatible avec le diagnostic de L.E.D.	—
			—	+		Adénopathies, splénomégalie, gingivorragies.
détails						Décédée.
détails						Une sœur de chaque famille est décédée.
					L.E.D. (autopsie).	Diabète.
détails					L.E.D. (autopsie).	Publication introuvable en Suisse.
détails						—
						Décédée.
+	+	+	(+)	+	L.E.D. (autopsie) TBC miliaire.	Décédée, pas d'autopsie.
+	+	+	+	+		Hémagglutination 1/28.
						—
+	+		(+)	+	Cutanée : compatible avec le diagnostic de L.E.D.	Décédée, autopsie refusée.
+				+		—
+	+	+	+	+	Cutanée : L.E. discoïde possible. L.E.D. (autopsie).	Décédée.
						—
	+		+	—		Décédée.
			+	—		Décédé. Diagnostic possible.
détails						Faux Wassermann positif.
						Publication introuvable en Suisse.
						Toutes deux qualifiées de L.E.D. certains, sans détails.
				+		—
+	+		+	+	L.E.D. (autopsie).	Une autre sœur souffre de P.C.E. Test L.E. négatif.
détails			+	+		—
	+		—	+	L.E.D. (autopsie).	—
+	+		+	+	L.E.D. (autopsie).	Début comme purpura hyperglobulinémique.
				—		L.E.D. bénin.
détails				+	Cutanée positive.	—
	+			+		Toutes deux décédées sans autopsie.
				+		—
				+		—

TABLEAU VI. - Lupus érythémateux disséminé familial (suiv.)

Auteurs	Année	Famille	Cas	Degré de parenté	Age	Système		
						Peau	Articulations	Reins
Marlow (135)	1960	XXVII	59	Sœur	16			
			60	Sœur	15			
		XXVIII	61	Mère	64			
			62	Fille	33			
Pearson (169)	1960	XXIX	63	Mère				+
			64	Enfant	17	+		
			65	Enfant	19	+		
Pirofsky (173)	1953	XXX	66	Mère	36			+
			67	Fils	17			+
Rodnan (185)	1960	XXXI	68					
		XXXII	69					
			70					
Strakosch (217)	1951	XXXIII	72	Frère	14	+		+
			73	Sœur	11	+		+
			74	Frère	13	+		+
Tikhonov-Bugrov (222)	1951	XXXIV	75	Frère	15	+		+
			76	Sœur	18	+	+	+
Wagenhals (228)	1958	XXXV	77	Jumelles	22	+		
			78	univitelines	26	+	+	
Willis (238)	1955	XXXVI	79	Sœur	10			
			80	Sœur	20			
			81	Sœur	19			

(*) 1 cousine éloignée dans cette famille présente peut-être également un L.E.D. : âgée de 57 ans, elle a fait des poussées pleurésie, de myocardite, de thrombophlébite et souffre d'arthralgies. On note aussi chez elle une alopecie. Les examens de laboratoire montrent une thrombocytopénie, une hypergammaglobulinémie et une réaction de Waaler-Rose positive. Le test L.E. est négatif.

l'occasion de suivre 42 grossesses chez 29 mères atteintes de L.E.D. Ils n'observent pas de bébés malades, les deux cas de mortalité étaient dus à la prématurité et à une complication du cordon. Merrill (143) rapporte l'autopsie d'un enfant né à 24 semaines d'une mère souffrant de L.E.D. grave. Aucune lésion histologique n'évoque le lupus érythémateux disséminé.

— L'hypothèse de la transmission transplacentaire n'explique pas les cas où père et enfant [Griffin et coll. (77)], ou tante paternelle et nièce [Dubois (47)] sont atteints. La rareté de la transmission par la lignée paternelle doit être expliquée par la grande prépondérance d'atteinte féminine du L.E.D. : 84 % des 558 cas rassemblés par Harvey et coll. (86).

— Un travail de Bencze et coll. (18) vient, enfin, indirectement appuyer la théorie du transfert passif du facteur L.E. sans communication de la maladie. Ces auteurs ont transfusé 140 à 200 cc de sérum provenant d'un L.E.D. à des sujets atteints de cancer. Ils ont pu mettre en évidence l'apparition de cellules L.E. 2 heures plus tard dans le sang périphérique des receveurs. Les cellules se trouvaient en concentration maximum entre 6 et 24 heures après la transfusion, elles disparaissaient ensuite graduellement et rapidement sauf dans un cas où elles sont retrouvées 27 jours plus tard (*).

(*) On connaît, de même, des transferts passifs d'anticorps anti-leucocytaires [STEFANINI et coll. (214)] et d'anticorps anti-thrombocytaires [EPSTEIN et coll. (54) et NELSON (158)].

Diverses études portant sur des familles de malades souffrant de L.E.D. apportent des arguments intéressants pour élaborer l'hypothèse de la *transmission héréditaire d'un gène pathologique*.

Larsson et Leonhardt (115) examinent deux familles particulièrement instructives.

La première, A, comprend 14 frères et sœurs et 102 personnes parentes de divers degrés. Parmi les 14 frères et sœurs, on trouve 3 L.E.D. dont une forme bénigne et un cas publié comme hypergammaglobulinémie essentielle de Waldenström. La seconde famille, B, comporte 108 membres. Deux sœurs sont atteintes de L.E.D. certain, une petite-fille du frère de l'arrière-grand-mère maternelle présente des arthralgies, une alopecie, des poussées de thrombophlébite, des pleurésies, une myocardite et une thrombocytopénie. Les examens de laboratoire montrent une hypergammaglobulinémie, une réaction de Waaler-Rose positive et un test L.E. négatif. Une autre sœur, dans cette famille, souffre d'une P.C.E. et la jumelle univitel-line d'un des L.E.D. présente une hypergammaglobulinémie asymptomatique. Les groupes de contrôle A' et B' sont formés respectivement de 47 et 23 conjoints de personnes appartenant aux familles A et B. Dans ce groupe se trouvent 2 P.C.E. probables et un cas de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Le taux moyen des gamma-globulines étant comparable dans les deux ensembles de contrôle, ils ont été fusionnés. L'examen systématique du taux des gamma-globulines montre que :

— Dans le groupe A, le taux des gamma-globulines est plus élevé que dans la population de contrôle (p inférieur à 0,1 %, très significatif).

— Dans le groupe B, le taux des gamma-globulines est un peu plus élevé que chez les sujets de contrôle.

— Les taux élevés se trouvent surtout dans la parenté proche : frères et sœurs (p inférieur à 0,1 %), neveux et nièces (p inférieur à 1 %, significatif).

— Il n'y a pas de différence significative entre les cousins du deuxième degré et les séries de contrôle.

— Les gamma-globulines des collatéraux d'une malade sont

teints						
Système cardio-vasculaire	Plèvre et poumons	Système nerveux	Leucopénie	Test L.E.	Histologie	Remarques
			—		L.E.D. (autopsie).	
				+		
				+		
				+		
				+		
+	+				L.E.D. (autopsie).	TBC miliaire.
			+			
			+			Tous trois décédés 5 à 16 semaines après le début de l'affection.
			+			
+	+		+		L.E.D. (autopsie).	TBC rénale et méningée.
			+		L.E.D. (autopsie).	—
	+	+	+	+	Cutanée : L.E.D. possible.	Décédée, pas d'autopsie.
	+	+	+	+	L.E.D. (autopsie).	Décédée, pas d'autopsie.
					L.E.D. (autopsie).	Décédée.
					L.E.D. (autopsie).	2 de trois autres sœurs présentent une anémie et une hépato-splénomégalie.
						Publication introuvable en Suisse.

plus élevées que celles des premiers cousins (p inférieur à 1 %). Le taux des gamma-globulines des neveux et nièces de cette malade est plus élevé que celui des seconds cousins (p inférieur à 1 %).

En conclusion les auteurs pensent être en présence d'une prédisposition génétique à la formation trop abondante d'anticorps et, par conséquent, de gamma-globulines.

Leonhardt (123) a complété l'étude de la famille A : parmi les 21 hypergammaglobulinémies, aucune ne montre de phénomène L.E. Par contre, le taux d'antistreptolysines est élevé dans plus d'un tiers des cas. Les titres élevés sont plus fréquents chez les parents proches des malades que chez les parents éloignés. Il faut néanmoins signaler que le taux des antistreptolysines est également élevé dans un tiers des contrôles dans cette étude.

Holman et Deicher (99) examinent 57 personnes faisant partie de 18 familles dont un membre souffre de L.E.D.

— 11 personnes présentent une hypergammaglobulinémie manifeste.

— 10 autres sujets ont un taux de gamma-globulines un peu plus élevé que la normale.

— 5 individus manifestent des signes cliniques, radiologiques et des réactions sérologiques de P.C.E.

— Dans 3 autres familles, les sérums de sujets cliniquement sains sont positifs à au moins une des réactions de la P.C.E.

— Dans 10 familles sur 18, un ou plusieurs individus ont des anomalies sérologiques certaines.

— Le test d'agglutination des globules rouges Rh⁺ est positif dans 14 % des 57 sujets. Cette agglutination n'existe que dans 6 % de la population normale.

En conclusion, il est possible qu'on soit en présence d'une tendance familiale à l'élaboration d'anomalies immunologiques, l'évolution pouvant se faire soit vers le L.E.D., soit vers la P.C.E., soit, enfin, se borner à la production de réactions sérologiques anormales.

A part les anticorps anticytoplasmiques [Deicher et coll. (42), Holman (98)] et le facteur L.E., le sérum L.E. contient une série d'autres facteurs antinucléaires, les uns dirigés contre les noyaux entiers, les autres contre certains de leurs composants : nucléoprotéines D.N.A., histone et éventuellement mucopolysaccharides [Seligmann (193)]. Ces facteurs, peut-être des anticorps, peuvent être mis en évidence par différentes méthodes immunologiques : test de consommation d'anti-globulines, technique à la fluorescéine, fixation du complément, etc.

Pollak et coll. (175) recherchent les facteurs antinucléaires dans les sérums de 50 parents proches de malades atteints de L.E.D.

Les auteurs se servent de noyaux provenant de la muqueuse buccale et d'un sérum de lapin anti-gamma-globuline humaine marqué à la fluorescéine. La réaction est positive à la dilution 1/4 chez 24 personnes : 19 parentes (sur 36) du premier degré et 5 parentes du deuxième degré (sur 14). Un groupe de contrôle formé de 40 sérums de sujets sains et de 50 sérums de 45 malades souffrant d'affections tout à fait étrangères au L.E.D. donne les résultats suivants : pas de fluorescence nucléaire spécifique : 73 ; fluorescence à la dilution 1/2 : 16 ; fluorescence à la dilution 1/4 : 1. Les sérums de 51 malades atteints de L.E.D. ont été examinés 151 fois et donnent 131 résultats positifs à des dilutions égales ou supérieures à 1/4. La même réaction n'est positive que 5 fois chez 35 P.C.E.

Les auteurs concluent : le trouble de l'homéostasie immunologique qui caractérise le lupus érythémateux disséminé (apparition d'auto-anticorps auto-immuns et augmentation de la sensibilité aux antigènes étrangers) pourrait bien être dû à une anomalie héréditaire.

Rodnan et coll. (185) étudient 59 parents proches de 17 L.E.D. Ils trouvent :

- Affections rhumatismales majeures : 7. Soit : 2 L.E.D., 4 P.C.E. et 1 L.E. discoïde.
- 20 parents présentent un taux élevé de gamma-globulines. 12 ont des valeurs supérieures à 1,40 g % et 8 des résultats compris entre 1,17 et 1,39 g %.
- La réaction de fixation au latex est positive 4 fois (2 cas de P.C.E. et 2 cas cliniquement sains).
- Le facteur L.E. est présent trois fois : 2 L.E.D. et 1 sujet bien portant.
- Les préparations servant à la recherche des cellules L.E. montrent la présence de « Tart cells » dans 23 % des cas et d'érythrophagocytose dans 21 % des cas. La signification de ces deux phénomènes reste à débattre. Les auteurs admettent la possibilité d'un facteur hérédito-familial important dans la transmission du L.E.D.

Siegel (201) examine 34 membres de 10 familles (9 L.E.D. et 1 P.C.E.). Il met en évidence le facteur L.E. à l'aide du test de Coombs direct chez la sœur d'un L.E.D. et trouve une hypergammaglobulinémie chez la sœur d'une autre malade. Les réactions de fixation au latex demeurent négatives dans ce groupe.

Brunjes et coll. (32) constatent une hypergammaglobulinémie chez la mère et une sœur de la famille VI du tableau VI (4 sœurs atteintes de L.E.D.). Le test L.E. est négatif chez les parents, 5 frères et sœurs sains (sur 6) et 4 enfants d'une malade.

Garcia-Morteo et coll. (69) entreprennent, en 1961, une étude clinique et biologique de 44 parents pro-

ches de 19 L.E.D. et obtiennent les résultats suivants :

- 5 personnes appartenant à 4 familles souffrent d'une affection articulaire : 1 mère : L.E.D., 1 frère et deux mères : P.C.E., 1 mère : colite ulcéreuse avec arthralgies.
- 16 personnes sur 44 ont une réaction d'agglutination positive pour la P.C.E. Quatre d'entre elles présentent une hypergammaglobulinémie et 2 sont des P.C.E. classiques. La réaction la plus sensible est le test d'inhibition (13 résultats positifs). La réaction de fixation au latex (test quantitatif et test en tube capillaire) est positive 5 fois (1 P.C.E.).
- 8 personnes sur 44 ont un taux de gamma-globulines élevé.
- 6 sujets ont une réaction aux anticorps fluorescents positive.
- 5 personnes ont une réaction de Wassermann faussement positive (test d'immobilisation du tréponème négatif).
- Un groupe de contrôle formé de 46 sujets (38 normaux et 8 souffrant d'affections étrangères à la P.C.E. ou au L.E.D.) donne les résultats comparatifs suivants :
- Tests d'inhibition positifs : 4 (différence très significative statistiquement).
- Hypergammaglobulinémie : 2.
- Réactions de Wassermann faussement positives : 0 (différence statistiquement significative).
- Test L.E. : 0.
- Test aux anticorps fluorescents positif : 0/40 (différence statistiquement significative).

En conclusion les auteurs pensent que c'est l'hyperactivité du système responsable de la formation des anticorps qui serait déterminée génétiquement.

Siegel et coll. (202) rassemblent 46 familles de malades atteints de L.E.D. avec 142 membres examinés. Le groupe de contrôle est formé à partir de 42 personnes, quelques-unes saines, les autres atteintes d'affections diverses mais étrangères aux collagénoses. 142 membres de ces 42 familles sont examinés. Les deux groupes sont homogènes pour l'âge, le sexe, la race et le degré de parenté des individus. Les résultats figurent au tableau VII.

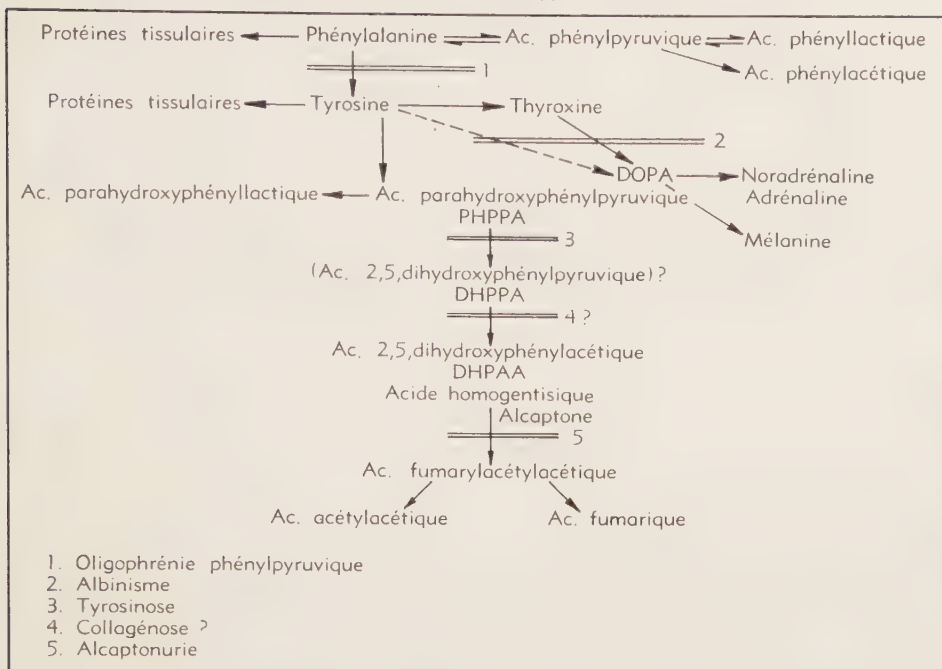
TABLEAU VII. — Étude comparative de deux groupes de personnes :
Groupe A : 142 sujets apparentés à 46 malades souffrant de lupus érythémateux disséminé.
Groupe B : Groupe de contrôle.
[d'après Siegel (202)]

Étude clinique					Étude sérologique				
Maladie	A		B		Examen	A		B	
	Nombre de sujets atteints	%	Nombre de sujets atteints	%		Nombre de sujets positifs	%	Nombre de sujets positifs	%
Polyarthrite chronique évolutive	7	4,9 (*)	2	1,4	Anticorps antinucléaires ..	7	4,9 (**)	1	0,7
Arthrose	7	4,9	5	3,5	Faussees réactions positives pour la Lues (TPI nég.)	5	3,5 (**)	0	0
Autres arthropathies	2	1,4	9	6,3	Taux de gamma-globulines élevé	16	11,3	13	9,2
Arthralgies	7	4,9	9	6,3	Test de Coombs direct ..	5	3,5	3	2,1
Rhumatisme articulaire aigu	7	4,9	4	2,8	Turbidité au Zn	27	19,0 (**)	13	9,2
Dermatite	11	7,7 (*)	4	2,8	Facteur rhumatoïde	12	8,5	9	6,3
Manifestations allergiques	34	23,9	32	22,5					
Hypertension	13	9,2	15	10,6					
Sensibilité au froid ou au soleil	8	5,6	4	2,8					

(*) Paraît plus élevé dans le groupe A.

(**) Plus élevé de façon significative dans le groupe A.

TABLEAU VIII. — Altérations possibles du métabolisme intermédiaire de la phénylalanine et de la tyrosine [D'après Grupper et coll. (80)]



On ne saurait clore un chapitre sur le lupus érythémateux disséminé familial sans mentionner les travaux de Nishimura et coll. (161, 162) et de Grupper et coll. (80). L'auteur japonais découvre, en 1956, grâce à la chromatographie sur papier la présence de l'acide 2,5-dihydroxy-phényl-pyruvique (DHPPA) dans les urines d'un malade atteint de dermatomyosite. Cet acide ne se rencontre jamais dans les urines normales mais on le retrouve dans les urines de malades souffrant d'autres collagénoses : P.C.E., L.E.D., sclérodermie et péri-artérite noueuse, par exemple. On ne sait encore s'il représente un intermédiaire normal ou pathologique entre l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique (PHPPA) et l'acide homogentisique ou 2,5-di-hydroxy-phényl-acétique (DHPAA) dans le cycle de dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine. Toutefois, lorsqu'on augmente l'apport en tyrosine dans l'alimentation des malades, les signes cliniques sont aggravés et l'élimination de DHPPA est accrue. Inversement, l'administration

d'un régime pauvre en tyrosine est suivie d'une amélioration clinique, d'une régression de la vitesse de sédimentation et d'une diminution de la quantité de tyrosine contenue dans les mucoprotéines sériques. On trouverait donc, à la base des collagénoses, une de ces « inborn errors of metabolism » semblable à l'albinisme, l'oligophrénie phényl-pyruvique, la tyrosinose et l'alcaptonurie qui sont des anomalies du même processus de dégradation à des niveaux différents (tableau VIII).

CONCLUSIONS

Nous pensons que les arguments avancés par Larsson, Leonhardt, Holman, Pollak, Rodnan, Garcia-Morteo, Ziff et Siegel étayent suffisamment l'hypothèse d'une perturbation déterminée génétiquement de l'homéostasie immunologique. C'est elle qui permet le mieux d'expliquer l'apparition de plusieurs cas de L.E.D. dans la même famille.

ÉTUDE DE SEIZE FAMILLES DE MALADES ATTEINTS DE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (L.E.D.)

LORSQUE nous avons entrepris ce travail, en 1958, notre but était de rechercher dans les familles de malades atteints de L.E.D. la présence de collagénoses, de polyarthropathies inflammatoires et du facteur L.E.

MATÉRIEL

A) CAS PRINCEPS.

Seize malades atteints de lupus érythémateux disséminé sont à la base de notre étude. Neuf d'entre eux ont fait l'objet de publications par Fallet et coll. (62), Bonard et coll. (27) et Fallet et coll. (59). Deux nouveaux dossiers ont été aimablement mis à notre disposition par la Clinique médicale (P^r G. Bickel) et la Clinique thérapeutique (P^r R. S. Mach) de l'Université de Genève. Une malade a été suivie conjointement par les Policliniques de dermatologie (P^r W. Jadassohn) et de médecine (P^r E. Martin) de l'Université de Genève. Le P^r E. Martin, les D^{rs} G. Fallet, E. C. Bonard et F. Lambelet nous ont communiqué chacun un cas. Les éléments du diagnostic de chaque maladie sont résumés au tableau IX.

B) ÉTUDE DES FAMILLES.

En règle générale, nous nous sommes borné à l'examen des parents proches : pères, mères, frères, sœurs et enfants. Dans une famille, toutefois, celle qui compte deux cas de lupus érythémateux disséminé, nous avons cherché à atteindre le plus grand nombre possible de parents.

Nous avons ainsi rassemblé 79 personnes : 37 du sexe masculin et 42 du sexe féminin. Le degré de parenté des sujets examinés est exposé au tableau X.

Toute étude semblable se heurte à quelques difficultés insurmontables :

En milieu urbain, les familles ne comptent souvent qu'un petit nombre d'individus. Pour peu que l'un d'entre eux ne soit pas atteignable, l'édification d'une statistique devient impossible.

— Les dissensions familiales nous ont parfois empêché de prendre contact avec une partie de la parenté, les malades ne désirant pas qu'on connaisse l'existence ou la nature de leur affection.

— Nous avons dû renoncer à examiner les personnes habitant en dehors de la Suisse romande et des départements français limitrophes.

C) RENSEIGNEMENTS CLINIQUES.

On trouvera ci-dessous tous les renseignements que nous avons pu obtenir sur les parents des malades. Figurent dans cette énumération aussi bien les sujets que nous avons examinés personnellement que ceux qui, pour des raisons diverses, ne nous étaient pas accessibles.

Famille A : parents décédés.

2 filles jumelles de 33 ans bien portantes, examinées.
1 fils non examiné apparemment bien portant.

Famille B : parents vivants, bien portants, examinés.

1 frère décédé en bas âge.
1 frère décédé à la suite d'un accident.
Oncle maternel examiné, décédé d'un myélome multiple.
Ses 3 enfants sont bien portants.
Oncle maternel examiné, bien portant.
1 fille bien portante, pas examinée.
1 fils souffre de séquelles de poliomyélite, pas examiné.
1 fils décédé accidentellement.
Tante maternelle examinée : Parkinson.
1 fille examinée : maladie de Chauffard-Still.
2 autres enfants bien portants non examinés.
1 fils décédé à l'âge de 5 ans d'une leucose.

1 sœur de l'arrière-grand-père maternel souffrait de rhumatisme. Ses mains étaient très déformées. Elle fut à la fin de sa vie confinée à son fauteuil. P.C.E. possible.

Pas d'affections rhumatismales dans l'ascendance paternelle.

Famille C : père bien portant examiné ; mère décédée à 61 ans. Hypertendue, a fait plusieurs ictus dont un terminal.

1 frère bien portant examiné.
Grand-père maternel décédé d'une affection rénale.
Arrière-grand-père maternel décédé à l'âge de 35 ans d'une cardite rhumatismale.

Famille D : père : néoplasme prostatique ; mère : rhizarthrose du pouce droit ; fils : légère obésité. Tous 3 examinés.

Famille E : parents décédés ; pas d'affection rhumatismale connue.

1 sœur examinée : polyarthrose ; pas de signes d'atteinte inflammatoire.
1 sœur examinée : pas d'affection rhumatismale.
1 fils examiné bien portant.

TABLEAU IX. — Syndromes présentés par seize malades atteints de lupus érythémateux disséminé.
(Cas princeps)

Cas			Organes atteints						Examens de laboratoire				Remarques
	Sexe	Age au début de la maladie	Peau	Articulations	Reins	Système cardio-vasculaire	Poumons, plèvres	Système nerveux	Leucopénie	Dysprotéinémie	Test L.E.	Test de consommation d'antiglobulines.	
A (***)	F	67	+	+	+		+	?	+	+	+	(*)	Biopsie cutanée, lésion typique du fond d'œil.
B (***)	F	15		+	+	+	+		+	+	+	+	Décédée, pas d'autopsie.
C (***)	F	27	+	+			+	(?)		+	+	(*)	Décédée, pas d'autopsie.
D (***)	F	34	+	+			+		+	+	+	+	Biopsie musculaire : Myosite, infiltrat histio-lymphocytaire péri-capillaire.
E (***)	F	30	+				+	+	+	+	+	+	Syndrome de Sjögren.
F (***)	F	25	+	+	+		+	+	+	+	+	+	
G (***)	F	76		+			+		+	+	+	+	
H (***)	F	10	+	+	+		+		+	+	+	+	
I (***)	F	64		+	+		+	?	+	+	+	+	Décédée, pas d'autopsie.
J	F	54	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Décédée. Diagnostic anatomopathologique : ancienne polysérosite, TBC pulmonaire et rénale.
K	F	49	+	+	+		+	+	+	+	+	+	Infarctus sur artérite.
L (****)	F	19	+	+	+		+	+	(+)	+	+	+	Décédée. Autopsie : L.E.D.
M	M	62	+	+		+	+			+	+	+	Décédée, pas d'autopsie.
N	M	62		+	(+)		+				+	+	Décédée. Autopsie : L.E.D.
O	F	32		+	+			?	+	(+)	+	+	TBC miliaire.
P	M	72		+		+			(+)	+	+	+	Lupus érythémateux discoïde évoluant depuis cinq ans.
													Epilepsie depuis la ménarche.
													Test de fixation au latex : 1/40.

(*) Au moment de l'hospitalisation de ces malades le test de consommation d'antiglobulines nous manquait.

(**) Cité par Fallet et coll. (62).

(***) Cité par Bonard et coll. (27).

(****) Cité par Fallet et coll. (59).

TABLEAU X. — Degré de parenté des sujets examinés.

Nombre de personnes	Pères et mères		Frères et sœurs		Enfants		Parents plus éloignés
	vivants	examinés	vivants	examinés	vivants	examinés	
	11	10	36	21	22	13	
							35 (*)

(*) Dans ce groupe, trente personnes font partie de la même famille (L).

Cette famille compte 2 L.E.D. Le degré de parenté est exprimé par rapport à la malade soignée à la Polyclinique médicale de Genève.

Famille F : mère bien portante examinée ; père examiné souffre d'une coxarthrose.

1 frère examiné présente une anamnèse de croûte de lait, d'urticaire aux fraises et aux poissons et de rhume des foies.

1 sœur bien portante examinée.

1 frère, non examiné, âgé de 20 ans, souffre d'asthme.

1 frère décédé à l'âge de 3 ans d'une méningite.

1 frère tombé à la guerre.

1 frère bien portant, non examiné.

1 fils bien portant, de 17 ans, non examiné.

Famille G : Parents décédés. Pas d'affection rhumatismale.

1 sœur examinée : cervicarthrose et rhizarthrose du pouce.

1 sœur examinée : cervicarthrose. A fait une iritis il y a 30 ans.

1 sœur examinée, bien portante.

1 frère, non examiné, apparemment bien portant.

1 fils examiné, bien portant, à part une ostéochondrose vertébrale.

1 fille décédée à l'âge de 56 ans d'une leucose.

1 fils, non examiné, bien portant.

Famille H : 2 parents vivants, en bonne santé, examinés. Pas d'affection rhumatismale connue dans la famille.

Famille I : parents décédés. Pas d'affection rhumatismale.

1 frère examiné, bien portant.

2 sœurs, non examinées et apparemment bien portantes.

1 sœur décédée à l'âge de 20 ans d'une méningite.

1 frère décédé à 3 ou 4 mois d'une affection inconnue.

1 nièce examinée souffre de douleurs articulaires polytropes sans phénomène inflammatoire clinique ou biologique et sans déformations articulaires.

1 neveu et

1 nièce sont bien portants.

Famille J : parents décédés âgés. Pas d'affection rhumatismale connue.

2 frères et

TABLEAU XI. — Examens pratiqués sur les sérums de 79 personnes.

Famille	Sujets examinés	Test L.E. direct Zimmer et Hargraves	Tests L.E. indirects (Fallet et Ziff)			Test de consommation d'antiglobulines	Latex (F-II L.P.)	Hémagglu- tination (SSCA)
			Sérum total	Euglobulines conc. 3 fois	Euglobulines conc. 6 fois			
A	2	2	2	2	2	2	—	—
B	6	6	6	6	6	6	—	—
C	2	2	2	2	2	2	—	—
D	3	3	3	3	3	3	—	—
E	3	3	3	3	3	1 (1)	—	—
F	4	4	4	4	4	4	—	—
G	4	4	4	4	4	4	—	—
H	2	2	2	2	2	2	—	—
I	2	2	2	2	2	2	—	—
J	4	4	4	4	4	4	—	—
K	1	1	1	1	1	1	—	—
L	31 (2)	30 (2)	—	1 (3)	28	—	30	30
M	6	6	6	6	6	6	—	—
N	2	2	2	2	1 (5)	2	—	—
O	4	4	4	4	4	4	—	—
P	3	3	3	2 (6)	2 (6)	3	—	—
Totaux	79	78	48	48	74	46	30	30

1. Pas assez de sérum.
2. Le sérum d'une parente, décédée de L.E.D., ne fut pas examiné dans notre laboratoire.
3. Cette famille a été étudiée en dernier. Nos expériences précédentes ayant montré la négativité constante du test sur les euglobulines concentrées 3 fois, nous avons seulement appliqué le test aux euglobulines concentrées 6 fois. Une exception : la quantité d'euglobulines était insuffisante. Un test illisible.
4. Dans cette famille, nous avons renoncé au test de consommation d'antiglobulines pour pouvoir pratiquer les épreuves d'agglutination.
5. Une préparation illisible.
6. Pas assez de sérum d'un sujet pour les épreuves de concentration.

1 sœur examinés, bien portants.
1 sœur non examinée mais, paraît-il, bien portante.
1 fils bien portant, examiné.

Famille K : mère décédée très âgée, souffrant d'une luxation congénitale de la hanche. Père décédé âgé, d'un ictus.

1 sœur examinée, bien portante, dont nous aurons l'occasion de reparler.
1 frère décédé d'un carcinome pulmonaire.
1 sœur décédée à l'âge de 19 ans d'une péritonite.
1 sœur décédée à 31 ans après avoir souffert pendant 15 mois d'une paralysie dont on ne peut faire préciser la nature.
1 frère décédé des suites d'une prostatectomie.
2 ou 3 sœurs décédées en très bas âge.
1 sœur de 72 ans, bien portante.
1 frère de 68 ans, souffrant d'une affection cardiaque.
1 frère de 64 ans débile mental.
1 frère de 62 ans, bien portant.
1 sœur de 53 ans souffre d'une affection psychiatrique.
1 demi-sœur, bien portante.
1 demi-sœur décédée d'une affection inconnue à l'âge de 36 ans.

1 demi-sœur décédée à 8 ans après une scarlatine.
2 enfants bien portants.
Conformément au désir de la malade, nous n'avons pas cherché à examiner ou même à questionner directement les survivants de cette nombreuse et, comme on le verra plus loin, intéressante famille.

Famille L : cette famille compte 2 L.E.D., 1 P.C.E. certaine, 1 P.C.E. très probable, 2 sujets suspects de P.C.E. juvénile et 2 personnes cliniquement saines, mais présentant des tests d'agglutination pathologiques.

Elle sera étudiée séparément plus loin (tableau XII).

Famille M : parents décédés. Pas d'affection rhumatismale.

2 sœurs examinées souffrent de polyarthrose.
2 fils et
2 filles examinés, bien portants.

Famille N : parents décédés. Pas d'affection rhumatismale.

1 frère examiné, bien portant.
1 fille examinée, bien portante.

Famille O : mère examinée, présente de temps à autre un phénomène de Raynaud. Père éthylique, non examiné.

2 sœurs examinées, bien portantes.
1 frère examiné, bien portant.
2 enfants de 10 à 12 ans, bien portants, non examinés.

Famille P : parents décédés. Pas d'affection rhumatismale.

1 sœur bien portante, non examinée.
1 sœur examinée, bien portante.
2 fils examinés, bien portants.

Dans le chapitre consacré aux résultats, nous aurons l'occasion de revenir sur les cas les plus intéressants.

MÉTHODES ET GROUPE DE CONTROLE

Notre hypothèse de travail est donc la suivante : puisque la présence de facteurs antinucléaires (dont le facteur L.E.) est presque constamment observée dans la fraction gammaglobulinique du sérum de malades atteints de L.E.D. et puisqu'un facteur génétique paraît intervenir dans la transmission de cette maladie, comme dans celle de la P.C.E., il est logique de s'attendre à trouver le facteur L.E. dans le sérum de personnes saines apparentées à des sujets souffrant de L.E.D., comme on rencontre des tests d'agglutination positifs dans les familles de polyarthritiques.

A) MISE EN ÉVIDENCE DU FACTEUR L.E.

1) Méthode directe de Zimmer et Hargraves (247) sur sang coagulé.

10 cc environ de sang frais sont introduits dans une éprouvette et reposent pendant 2 heures à la température du laboratoire. On procède ensuite à la fragmentation du caillot avec une spatule de bois. Le contenu de l'éprouvette est versé dans un tube à centrifuger à travers une compresse pour retenir la fibrine. Après centrifugation pendant 6 minutes à 3.000 tours par minute, on prélève avec une pipette la couche leucocytaire (buffy coat) qu'on introduit dans un tube à sédimentation obturé à une extrémité. Ce tube est centrifugé de la même façon. La couche leucocytaire est séparée à la pipette après aspiration du sérum, elle sert à l'élaboration des frottis. La coloration choisie est celle de MacNeal.

Pour chaque cas étudié, la préparation la plus riche en leucocytes a été examinée au fort grossissement (100 fois)

pendant une heure. Les sérums de 78 personnes ont été traités de cette façon.

2) Méthode indirecte dite du « disque » de Fallet et Ziff (64).

Une lame porte-objet perforée de 3 trous de 1 cm de diamètre environ est adaptée assez intimement pour qu'apparaissent les anneaux de Newton sur une seconde lame préalablement dégraissée. La fixation des deux lames est obtenue par une bande adhésive. Un crayon gras dessine à l'intérieur des cavités ainsi formées 3 cercles qui retiendront au milieu des perforations une à deux gouttes de sang capillaire d'un donneur sain. Ces préparations sont placées dans une boîte de Petri et introduites pendant 20 minutes dans l'étuve à 37°. Quelques gouttes de sérum physiologique déposées sur un papier filtre au fond de la boîte de Petri maintiennent un degré d'humidité adéquat. Au bout de 20 minutes, on retire les boîtes de Petri de l'étuve, les caillots formés dans chacun des cercles sont délicatement décollés par un jet doux de sérum physiologique pour ne laisser, au centre de chaque perforation, qu'une couche de leucocytes vivants sains. Le sérum physiologique restant est absorbé avec du papier buvard et l'on dépose dans chaque perforation suffisamment de sérum à examiner pour que, une fois recouvertes d'un couvre-objet, les cavités ne contiennent aucune bulle d'air. Cette préparation est incubée à 37° pendant 1 heure. Il suffit ensuite de décoller la lame perforée pour obtenir, au centre de chaque cercle dessiné au crayon, une préparation prête à être colorée par le MacNeal.

Chaque sérum a servi à la confection de 3 disques qui ont été examinés systématiquement, champ par champ, au fort grossissement (100 fois).

3) Méthode indirecte sur euglobulines concentrées trois fois et six fois.

L'expérience a bien montré que le test L.E. n'est pratiquement jamais positif en dehors du L.E.D. et de la P.C.E., à plus forte raison chez des sujets sains. Afin d'essayer de détecter le facteur L.E. dans les familles de malades et admettant qu'il s'y trouve peut-être en concentration insuffisante pour donner naissance à un phénomène L.E. par les méthodes habituelles, nous avons recouru à l'artifice suivant : la fraction des euglobulines contient toute l'activité L.E. d'un sérum [Berman et coll. (23)]. Nous avons donc précipité les euglobulines par dialyse et les avons rediluées dans des quantités de sérum sain trois et six fois moindres que celles qui serviraient à la préparation des euglobulines. Ces solutions concentrées ont ensuite été examinées par les méthodes indirectes décrites ci-dessus. Les euglobulines sont séparées par dialyse en chambre froide (4° C) pendant 48 heures dans une solution tampon au phosphate 1/150 M de pH 5,8-6. Sédimentées par centrifugation, les euglobulines sont ensuite redissoutes dans la quantité adéquate de sérum sain de façon à les concentrer six fois. Une fraction de cette dernière solution est prélevée et diluée dans un volume égal de sérum sain pour obtenir une solution d'euglobulines concentrées trois fois, 12 à 18 cc de sérum suffisent généralement à la préparation de 3 disques de chaque portion.

Ces lames furent également examinées, champ par champ, au fort grossissement (100 fois).

B) RECHERCHE DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES PAR LA RÉACTION DE CONSOMMATION D'ANTIGLOBULINES

La technique utilisée est celle enseignée par Miescher à la Polyclinique médicale universitaire de Bâle [P. Gsell (*)]. Les noyaux sont obtenus par « potterisation » de fragments de thymus de veau et lyophilisation. On prépare ensuite 2 suspensions : 1) 10 mg de noyaux dans 1 ml de sérum à examiner, 2) 10 mg de noyaux dans 1 ml de sérum normal témoin. On les incube pendant 30 minutes à 37° en agitant de temps en temps. Après centrifugation et élimination du surnageant, le culot est lavé 7 fois dans une solution de NaCl physiologique refroidi à 0°. Au dernier lavage, on égoutte le tube en le retournant sur une feuille de papier filtre, 0,5 ml d'une solution de NaCl à 0,2 % sont ajoutés aux noyaux lavés. L'incubation dure 10 minutes à 4° puis 10 minutes au bain-marie à 60°. Après agitation, on poursuit l'incubation à 60° pendant 10 nouvelles minutes. Une centrifugation très rapide évitera un trop long contact entre les noyaux et les anticorps élués. Le surnageant sera récolté et centrifugé une seconde fois.

Les hématies sensibilisées sont obtenues de la façon suivante : 4 gouttes d'hématies (groupe O Rh+) lavées trois fois

au NaCl physiologique sont suspendues dans 30 gouttes de NaCl physiologique. On ajoute ensuite 10 gouttes de sérum contenant des anticorps incomplets chauds anti-D à un taux d'au moins 1/512. Après incubation à 37° pendant 30 minutes, les hématies sensibilisées sont lavées quatre fois au sérum physiologique à 37°, puis on prépare une suspension de ces hématies lavées à la concentration de 4 %.

Pour le test de consommation proprement dit, on place sur une plaque de verre opale chauffée à 37° 8 gouttes d'éluat en ligne. Une goutte des diverses dilutions du sérum de Coombs est ajoutée. On utilise 8 dilutions de ce sérum, en allant jusqu'à la dernière qui agglutine les hématies du système de référence. Après avoir laissé reposer la préparation pendant 2 minutes, on ajoute partout une goutte de la suspension d'hématies sensibilisées en remuant avec une baguette de bois. Toute la plaque de verre doit ensuite être agitée circulairement. La lecture est possible après 6 à 7 minutes.

C) FACTEURS AGGLUTINANTS

Dans la famille L où se trouvent à la fois la P.C.E. et le L.E.D., nous avons également recherché la présence de facteurs agglutinants par la méthode d'hémagglutination (S.S.C.A.) de Ziff et coll. (245) et par le test de fixation au latex (R-II L.P.) de Tanner et Ziff (219) dérivé de la méthode de Singer et Plotz (207). Les sérums positifs furent ensuite titrés par la technique de Rheins (182) modifiée.

En raison d'incidents techniques : prélèvements de sang insuffisants, préparations illisibles, un petit nombre de sérums ne furent pas examinés selon toutes les méthodes. Le tableau XI donne les renseignements nécessaires à ce sujet.

GROUPE DE CONTRÔLE.

Le sérum de 20 jeunes adultes sains, travaillant à la Polyclinique médicale universitaire de Genève, fut examiné selon les techniques suivantes : test direct de Zimmer et Hargraves et test indirect sur les euglobulines concentrées six fois.

Pour la réaction de consommation d'antiglobulines, nous avons procédé de façon différente : 6 sérums furent traités à la fois : 4 sérums suspects furent comparés à un sérum normal chaque fois différent, toujours négatif et à un sérum L.E. de référence toujours fortement positif.

La réaction de fixation au latex (F-II-L.P.) s'est toujours révélée négative chez 105 sujets normaux examinés dans le même laboratoire [Fallet et coll. (61)].

RÉSULTATS

A) RÉSULTATS CLINIQUES.

Dans deux familles, nous trouvons d'autres cas de polyarthropathies inflammatoires.

Dans la famille B, une cousine du cas princeps est atteinte d'une maladie de Chauffard-Still sévère. Par ailleurs, un oncle est décédé d'un myélome multiple (test de consommation d'antiglobulines positif).

La famille L... (tableau XII) compte un second cas de L.E.D. et une malade atteinte de P.C.E. Une autre personne, actuellement décédée, était aussi très probablement une polyarthritique. Deux sujets jeunes ont, de plus, souffert d'arthropathies d'allure inflammatoire et ont été considérés comme des polyarthrites juvéniles. Enfin, comme on le verra plus loin, deux sujets sains présentent des réactions d'agglutination positives. Cette famille étant d'un intérêt exceptionnel, nous en résumons les principales observations cliniques.

Cas I 1.

Cette femme, actuellement décédée, souffrait depuis plusieurs années de douleurs polyarticulaires évoluant par poussées et s'accompagnant d'une déformation typique des 2 mains. Il s'agissait très probablement d'une P.C.E.

(*) Voir aussi MIESCHER (146).

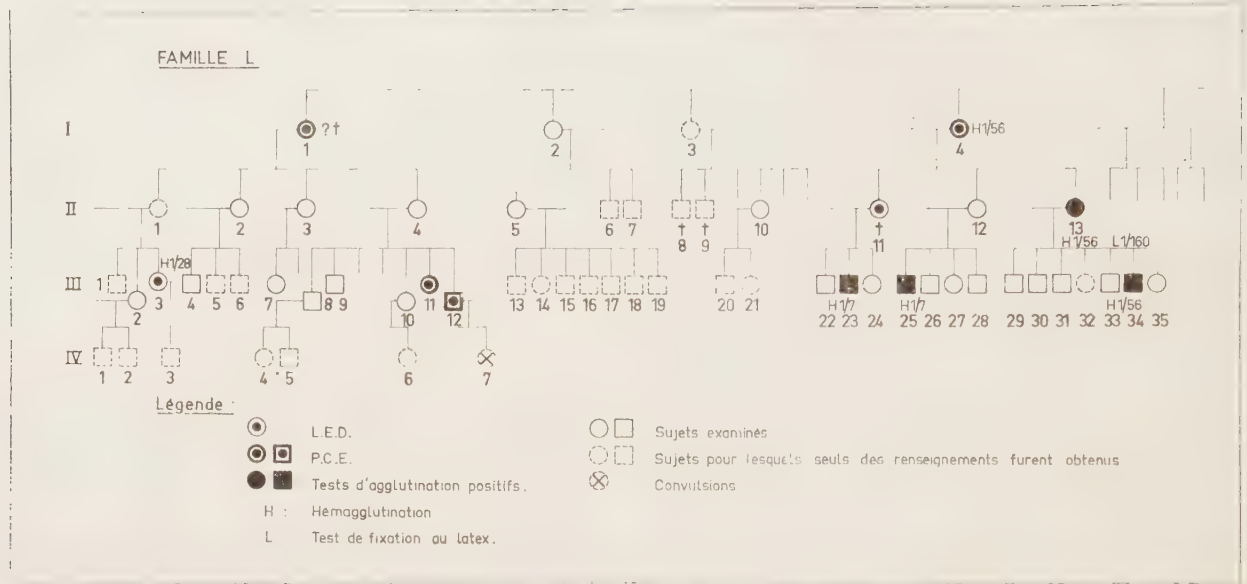


TABLEAU XII. — Arbre généalogique de la famille I.

Cas I 4.

Souffrant de P.C.E. depuis sa ménopause à 49 ans, cette personne, âgée aujourd'hui de 72 ans, présente une atteinte des 2 épaules, des 2 coudes, des 2 poignets et des 2 mains dont les altérations sont caractéristiques. Le test d'hémagglutination est positif à la dilution de 1/56. Le test L.E. est négatif.

Cas II 1.

Cette femme est décédée brusquement à l'âge de 35 ans après une pleurésie. Il ne semble pas qu'on ait pu déterminer la cause exacte de la mort.

Cas II 11.

L'affection débute chez cette malade à l'âge de 28 ans par des douleurs polyarticulaires accompagnées de phénomènes locaux inflammatoires. Le diagnostic de P.C.E. est posé et une cure de sels d'or doit être interrompue rapidement en raison d'une forte poussée fébrile. Au cours de l'évolution, on note l'apparition insidieuse d'un épanchement pleural bilatéral, d'une polynévrite, d'une néphrite et d'un souffle cardiaque. La malade est admise 5 ans après le début de son affection à la Polyclinique médicale universitaire de Berne (P^r Reubi) où l'on confirme le diagnostic suspecté de L.E.D. Le test L.E. est fortement positif alors que le test au latex reste négatif. Le décès survient en insuffisance rénale au bout de quelques mois. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Cas III 3.

Cette malade est l'un de nos cas princeps. Après avoir souffert de douleurs polyarticulaires, survenant par accès, depuis l'âge de 19 ans elle présente un épanchement pleuro-péricardique à 21 ans. La réaction de Mantoux reste négative et tout rentre dans l'ordre en l'espace de 4 mois. Plusieurs cures de sels d'or amènent une stabilisation de l'affection articulaire pendant 3 ans. Une nouvelle poussée douloureuse paraît être favorablement influencée par une grossesse. Dix jours après l'accouchement la maladie reprend un cours aigu ; les articulations sont chaudes, tuméfiées et douloureuses, l'état général se péjore rapidement et justifie l'institution d'un traitement stéroïdien. L'amélioration espérée ne survenant pas, la malade est hospitalisée à la Polyclinique médicale universitaire de Genève. Le tableau clinique comporte alors des atteintes cutanées, polyarticulaire, rénale, pleuro-pulmonaire, oculaire, une anémie hypochrome (hémoglobine : 42 %), une leucopénie à 3.950 globules blancs par mm³ et une vitesse de sédimentation accélérée à 144/153 mm (Westergren). Les cellules L.E. sont très nombreuses sur les préparations directes et indirectes. Le test au latex est négatif alors que le test d'hémagglutination est douteux à 1/28. Avant d'être fatale en deux ans, l'évo-

lution se complique encore de nombreux incidents septiques et d'une tuberculose miliaire terminale sous traitement stéroïdien (malgré protection tuberculo-statique). L'autopsie confirme le diagnostic de L.E.D.

Cas III 11.

Cette cousine du cas précédent, actuellement âgée de 19 ans, a souffert à 16 ans pendant plusieurs mois de douleurs polyarticulaires. Les articulations de ses doigts présentaient des modifications d'allure inflammatoire. Malgré une vitesse de sédimentation encore normale (6/20) et une albuminurie discrète, on institua une cure de sels d'or qui amena une sédation rapide des douleurs. Test au latex, hémagglutination et test L.E. sont actuellement négatifs. Dans le contexte familial, le diagnostic de polyarthrite juvénile fut évoqué. L'avenir nous dira s'il était justifié.

Cas III 12.

Ce frère du cas III 11, âgé maintenant de 30 ans, a souffert à l'âge de 24 ans pendant plusieurs semaines d'une arthropathie inflammatoire se caractérisant par une tuméfaction douloureuse des 2 poignets et des 2 chevilles. Subfébrile à cette époque, le malade avait de plus une vitesse de sédimentation accélérée (62 mm à la première heure), une anémie à 70 % d'hémoglobine et des urines pathologiques (fortes traces d'albumine et d'érythrocytes dans le sédiment). Une cure de sels d'or amena une guérison totale. Comme chez la malade précédente, les tests d'agglutination et L.E. sont actuellement négatifs. Nous attendons ici encore que l'évolution confirme ou infirme le diagnostic proposé et fort possible de P.C.E.

B) RÉSULTATS SÉROLOGIQUES.**I. — Test L.E.**

La sœur du malade (famille K) présente un test L.E. positif sur les euglobulines concentrées six fois. Quatre cellules typiques sont visibles sur cette préparation (fig. 1). Le test direct de Zimmer et Hargraves n'est pas positif chez une parente mais on y trouve une « Tart cell ». Le test indirect sur le sérum est négatif de même que le test indirect sur les euglobulines concentrées trois fois.

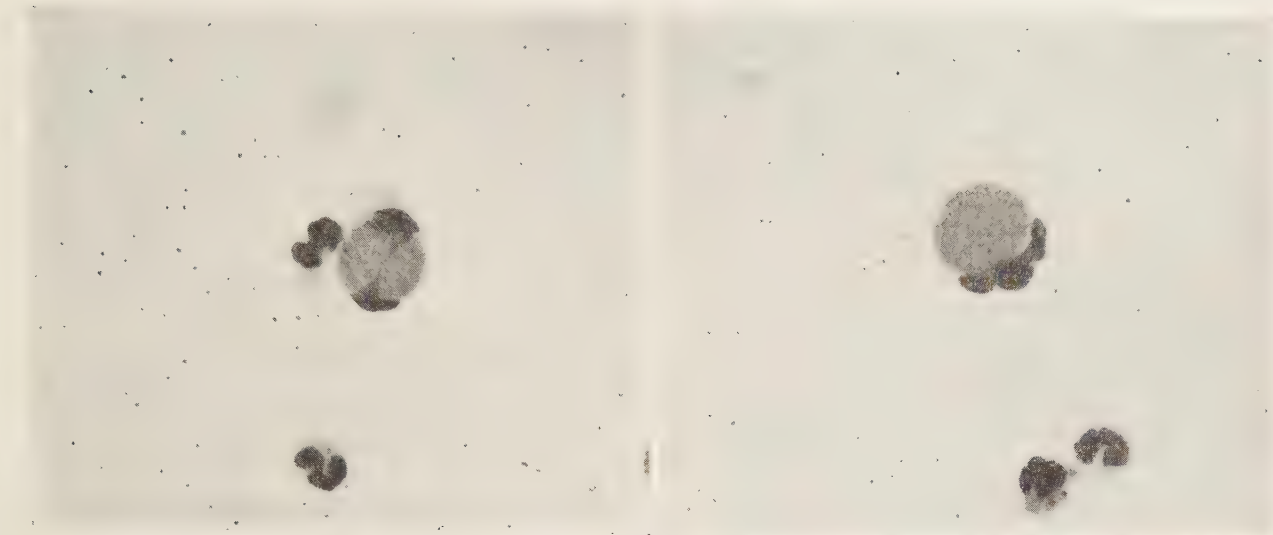


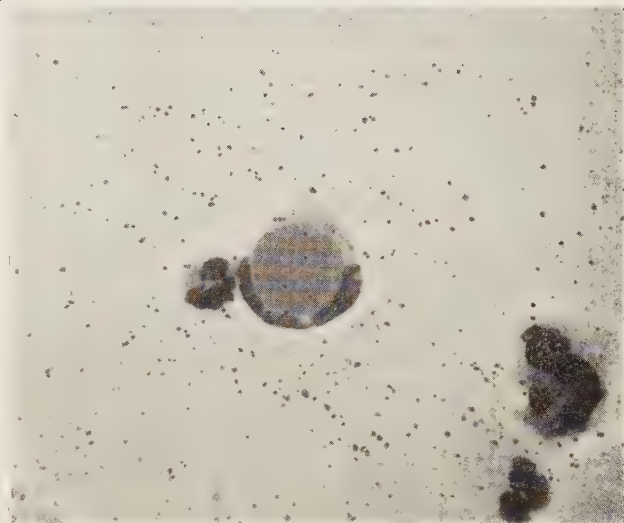
FIG. 1. — Cellules L.E. Sœur cliniquement saine de la malade K...
Test indirect sur euglobulines concentrées six fois (Grossissement :
× 864).

Cette personne est âgée de 58 ans. Elle souffre d'une certaine obésité et présente des antécédents gynécologiques chargés : 4 fausses couches et une laparotomie pour utérus gravide incarcéré. On ne trouve chez elle aucune anamnèse d'affection cutanée, articulaire, rénale ou pulmonaire. Nous n'avons pas de raisons de penser que nous sommes en présence d'un L.E.D. oligosymptomatique, chronique ou d'un des syndromes dans lesquels on peut trouver un pseudo-phénomène L.E.

Ce test L.E. positif n'est pas une anomalie isolée. En effet, le test de consommation d'antiglobulines est également positif.

Trois ans après le premier examen, nous avons tenu à revoir le cas. Entre-temps, cette personne avait dû subir une hystérectomie totale pour utérus myomateux prolabé. Le status clinique est, par ailleurs, inchangé. Le test L.E. répété est cette fois négatif mais le test de consommation d'antiglobulines reste positif au même taux que précédemment. Les autres examens de laboratoire donnent les résultats suivants : hémoglobine, 82 % ; érythrocytes 4.080.000 ; index, 1,01 ; leucocytes 5.800 (neutrophiles segmentés, 64,5 % ; neutrophiles non segmentés, 2 % ; éosinophiles, 2 % ; monocytes, 8,5 % et lymphocytes, 23 %) ; vitesse de sédimentation, 10/32 ; protides totaux, 78,8 g/l. ; albumine, 43,3 g/l. ; globulines, 35,5 g/l. (alpha-1 : 3,0 ; alpha-2 : 6,7 ; bêta : 8,5 et gamma : 17,3 g/l.). Le test de fixation au latex est négatif.

Nous ne pouvons donc qu'enregistrer l'existence d'un phénomène L.E. faiblement mais indubitablement positif



chez une personne saine mais sœur d'une malade atteinte de L.E.D. Dubois (46) considère que, même en petit nombre (2 sur 1.000 leucocytes), la présence de cellules L.E. typiques doit faire considérer l'épreuve comme positive. Nous n'avons pas de raisons d'adopter une attitude différente surtout avec un test indirect (43). La négativité des examens directs et indirects pratiqués sur le sérum total montre l'intérêt de la technique de concentration, des euglobulines pour mettre en évidence le facteur L.E., lorsque sa concentration dans le sérum est faible.

Chez 3 autres personnes, nous avons trouvé une cellule du type B de Heller (88). Le noyau du neutrophile phagocytant est repoussé vers la périphérie par une volumineuse inclusion qui se distingue cependant de l'inclusion pâle et homogène typique de la vraie cellule L.E. par la persistance d'un réseau chromatinien plus foncé. Celui-ci s'intensifie encore à la périphérie, ce qui encercle l'inclusion de la cellule B d'un liséré basophile nettement perceptible. Sans vouloir exagérer l'importance de cette découverte, il convient de faire les remarques suivantes :

— la cellule B n'est que rarement rencontrée chez le sujet sain [1 sur 20 d'après Heller (88)] et encore ce malade présentait-il une anamnèse de rhinite allergique et une éosinophilie sanguine ;

— elle est très fréquente chez les personnes qui montrent des signes d'hypersensibilité (89) ou atteintes de P.C.E. de sclérodémie, de L.E.D. ou de colite ulcéreuse [Beickert (15)] ; elle est presque toujours satellite de la vraie cellule L.E. [Fallet (57)] ;

— Heller (88) pense qu'elle est, comme la vraie cellule L.E., le résultat d'un processus immunologique.

L'anamnèse des 3 personnes chez lesquelles nous avons trouvé des cellules B est sans particularité.

1) Le père de la malade C est âgé de 68 ans. Il a présenté en 1948 un infiltrat pulmonaire guéri sans séquelles et, en 1957, une périarthrite scapulo-humérale qui réagit favorablement au traitement radiothérapique. Il est parfaitement bien portant au moment de l'examen. On trouve une cellule B dans la préparation des euglobulines concentrées six fois.

2) Madame G, mère de la malade F, est âgée de 66 ans. Elle a souffert, il y a trois à quatre ans, d'un phénomène de Raynaud aux deux mains. L'interrogatoire est par ailleurs sans particularité. Nous trouvons dans le test indirect sur sérum total, 2 cellules B. Pour une raison qui nous échappe, les lames préparées à partir des euglobulines ne montrent pas de nucléophagocytose.

3) Le frère du malade N est âgé de 66 ans. Il n'a jamais été malade et se montre en parfaite santé au moment de l'examen. Une cellule B est mise en évidence dans la préparation selon la technique de Zimmer et Hargraves.

Nous n'avons pas tenu compte de la présence de cellule A de Heller ou de « Tart cells » dont la fréquence est beaucoup plus élevée et la signification plus discutée que celles de la cellule B.

Groupe de contrôle.

Nous n'avons observé ni cellule L.E. ni cellule B dans les préparations du groupe de contrôle.

L'érythrophagocytose est très fréquente sur les préparations des euglobulines concentrées 6 fois (22 fois sur 74 lames). Nous la retrouvons cependant tout aussi souvent sur les tests du groupe de contrôle. La technique de lavage du disque leucocytaire doit jouer ici un rôle, la quantité d'érythrocytes restant sur la lame étant très variable. Il faut toutefois noter que l'érythrophagocytose est plus abondante sur les tests indirects préparés à partir des euglobulines concentrées que sur les disques soumis au sérum entier. Ceci est valable aussi bien pour le groupe des familles suspectes que pour le groupe de contrôle. La raison de ce phénomène nous est inconnue. Serait-il l'expression de la concentration d'anticorps anti-érythrocytaires contenus dans le sérum normal ?

Il nous reste à signaler la présence de nombreux agglomérats leucocytaires sur les préparations d'euglobulines concentrées. Sur 22 des 74 concentrées 6 fois — ce ne sont que 5 fois celles qui montrent une érythrophagocytose — les leucocytes sont souvent collectés en amas,

parfois autour de masses amorphes basophiles, sans qu'il y ait de phagocytose. L'origine du matériel bleuâtre n'est pas certaine. Il pourrait s'agir d'euglobulines mal remises en solution. Nous hésiterions à mentionner cet aspect morphologique pour lequel nous ne pouvons offrir d'explications satisfaisantes si ce phénomène n'était pas absent dans toutes les préparations du groupe de contrôle. Ces images, qui n'ont toutefois rien de commun avec la formation en « rosette » classique du phénomène L.E., sont, à notre connaissance, restées sans explication jusqu'ici.

II. — Test de consommation d'antiglobulines.

De 46 sérums examinés par cette méthode, ceux de 3 parents sont positifs :

— la sœur de la malade de la famille K dont le test L.E. est positif. Ce résultat est confirmé par une analyse pratiquée 3 ans après le premier examen ;

— la sœur de la malade de la famille G. Agée de 69 ans, elle souffre de névralgies cervico-brachiales et d'une rhizarthrose du pouce gauche. Son interrogatoire ne révèle qu'une pleurésie en 1934. Rien ne permet de penser qu'elle soit atteinte d'une collagénose ;

— un membre de la famille B souffrait à l'époque de l'examen d'un myélome multiple sévère qui devait entraîner le décès quelques mois plus tard. Les lésions radiologiques étaient typiques, et la protéine de Bence-Jones présente dans les urines.

Rappelons ici que les sérums témoins normaux examinés en même temps que les sérums suspects restent tous négatifs alors que le sérum L.E. de référence donne un résultat fortement positif.

Nous regrettons de ne pas avoir été en mesure de recourir aux techniques très sensibles faisant appel aux anticorps fluorescents pour notre recherche des facteurs antinucléaires.

III. — Epreuves d'héماغglutination et de fixation au latex.

Seuls furent examinés selon ces techniques les sérums de la famille L dont nous avons déjà résumé les principales histoires cliniques. Les résultats figurent sur l'arbre généalogique du tableau XII :

I 4, malade atteinte de P.C.E. : héماغglutination 1/56.

II 13, sœur saine d'une malade décédée de L.E.D. : héماغglutination 1/56, latex 1,160.

III 3, L.E.D. : héماغglutination 1/28.

III 34, sujet sain : héماغglutination 1/56.

Deux autres personnes : III 23 et III 25, parfaitement saines, ont un titre d'héماغglutination de 1/7.

CONCLUSIONS

Comme d'autres travaux entrepris simultanément, le nôtre ne peut encore prétendre apporter un argument déterminant en faveur de la transmission héréditaire du lupus érythémateux disséminé. Quelques exemples frappants d'altération familiale de l'homéostasie immunologique viennent pourtant s'ajouter à ceux décrits ailleurs. Une famille en particulier nous ramène sur notre terrain le plus solide : la parenté de la polyarthrite chronique

évolutive et du lupus érythémateux disséminé, d'une part, et la polyarthrite chronique évolutive familiale, d'autre part. C'est pourquoi nous aimerions, pour terminer, nous rallier à l'hypothèse de Ziff (244) :

Certains facteurs : infections, traumatismes, exposition au soleil, etc. auraient le pouvoir de déclencher l'élaboration d'antigènes et de les mettre en circulation. Le

tissu réticulo-endothélial serait, en raison d'une altération d'ordre génétique, capable d'une réponse immunologique pathologique. Cette dernière, entraînant la formation d'anticorps, provoquerait, selon la nature de l'antigène, l'apparition d'une polyarthrite chronique évolutive ou d'un lupus érythémateux disséminé.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMOWITZ E. W. — Lupus erythematosus of the face (in brother and sister) treated with colloidal bismuth ointment. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1932, 26, 167.
2. ADAMS J. L. — The familial occurrence of lupus erythematosus. *N. Z. Med. J.*, 1954, 53, 504-506.
3. AGRANAT A. L., BERSOHN I., LEWIS S. M. — Familial disseminated lupus erythematosus. *S. Afr. med. J.*, 1957, 31, 258-260.
4. ANOREEVA N. V., POLILOV M. I. — Lupus érythémateux familial. *Vestn. Derm. Vener.*, 1961, 35, 72-73.
5. ARNOLD H. L. — Lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang). *Arch. Derm. (Chic.)*, 1948, 57, 196.
6. ARNOLD H. L. Jun. — Fatal scleroderma with L.E. phenomenon. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1957, 76, 427.
7. BADIN J. — Sur la possibilité d'un facteur biochimique commun dans la pathogénie des collagénoses. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 64-69.
8. BAEHR G., LEVITT M. F. — The diseases of collagen. *Veterans Adm. med. Bull.*, 1951, 5, 10-74.
9. BARNES S. S., MOFFAT T. W., LANE C. W., WEISS R. S. — Studies on the L.E. phenomenon. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1950, 62, 771.
10. BARTER R. W. — Familial incidence of rheumatoid arthritis and acute rheumatism in 100 rheumatoid arthritics. *Ann. Rheum. Dis.*, 1952, 11, 39.
11. BATEMAN M., MALINS J. M., MEYNELL M. J. — Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 1958, 17, 114.
12. BEARN A. G., KUNKEL H. G., SLATER R. J. — The problem of chronic liver disease in young women. *Amer. J. Med.*, 1956, 21, 3.
13. BECKETT A. G., LEWIS J. G. — Familial lupus erythematosus. A report of two cases. *Brit. J. Derm.*, 1959, 71, 360-363.
14. BEEK C. H. — *Zbl. Hautkrk.*, 1936, 53, 198. Cité par LEGOBBE E. (120).
15. BEICKERT A., GEIDEL H. — Lupus erythematosus-Phänomen und andere Auto-Phagozytoseerscheinungen im Blut. *Dtsch. med. Wschr.*, 1960, 85, 1846-1856.
16. BELOTE G. H. — Lupus erythematosus disseminatus, its present status. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1939, 39, 793.
17. BENCZE G. — Klinische Erfahrungen bei Untersuchung der Lupus Erythematosus — L.E. — Zelle. *Acta Med. Scand.*, 1959, 165, 287-298.
18. BENCZE G., CSERHATI S., KOVACS J., TIBOLDI T. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1958, 17, 426. Cité par GIUSSANI et coll. (72).
19. BENCZE G., LAKATOS L., FORRO L. — Correlation of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus shown by observation of a rheumatoid arthritis patient. *Acta Rheum. Scand.*, 1961, 7, 223-229.
20. BENETT J. C., OSMENT L. S., HOLLEY H. L. — Immunological manifestations in a group of patients with the diagnosis of chronic discoid lupus erythematosus. *Atti del X congresso della lega internazionale contra il reumatismo*. Torino, Ed. Minerva Medica, 1961.
21. BERGLUND S. — Uniovular twins with chronic polyarthrititis and cancer of the breast. *Nord. Med.*, 1940, 8, 2272.
22. BERLYNE G. M., SHORT I. A., VICKERS C. F. H. — Placental transmission of L.E. factor. *Lancet*, 1957, 2, 15-16.
23. BERMAN L., AXELROD A. R., GOODMAN H. L., McCLAGHRY R. J. — So-called « Lupus erythematosus inclusion phenomenon » of bone-marrow and blood. *Amer. J. Clin. Path.*, 1950, 20, 403.
24. BETTLEY F. R. — L.E.-cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet*, 1955, 2, 724.
25. de BLECOURT J. J. — Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ninth international congress on rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1957, 2, 93.
26. BLOOM D. — Discussion. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1958, 77, 344.
27. BONARD E. C., JORNOD J., MULLER A. F. — Le lupus érythémateux disséminé. Etude clinique de 13 cas. *Rev. franç. Etud. Clin. Biol.*, 1957, 2, 262-289.
28. BONNET DE LA TOUR J., BADIN J., SIGUIER F. — A propos des collagénoses. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 73, 279.
29. BRANDT G., WEIHE F. A. — Polyarthritits rheumatica bei Zwillingen. *Z. Menschl. Vererb-Konstit. Lehre*, 1939, 23, 169.
30. BRIDGE R. G., FOLEY F. E. — Placental transmission of lupus erythematosus factor. *Amer. J. Med. Sci.*, 1954, 227, 1-8.
31. BROCCOLICHE-FOULET J. — A propos du caractère familial de la maladie de Bouillaud. *Thèse de Paris*, 1954.
32. BRUNJES S., ZIKE K., JULIAN R. — Familial systemic lupus erythematosus. A review of the literature with a report of ten additional cases in four families. *Amer. J. Med.*, 1961, 30, 529-536.
33. BRUNSTING L. A. — Acute disseminated lupus erythematosus. *Med. Clin. N. Amer.*, 1951, 35, 399-409.
34. BURMAN D., OLIVER R. A. M. — Placental transfer of lupus erythematosus factor. *J. Clin. Path.*, 1958, 11, 43-44.
35. CHRISTIANSON H. B., BRUNSTING L. A., PERRY H. A. — Dermatomyositis : unusual features, complication and treatment. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1956, 74, 581-589.
36. COHN P. — Verhandlungen der deutsch. Dermat. Gesellschaft. IX Kongress, 1907. Cit par LEGOBBE E. (120).
37. COMENS P. — Experimental hydalazine disease and its similarity to disseminated lupus erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47, 444.
38. COMENS P., SCHROEDER H. A. — The L.E. cell as a manifestation of delayed hydalazine intoxication. *J.A.M.A.*, 1956, 160, 1134.
39. COOK C. D., WEDGWOOD R. J. P., CRAIG J. M., HARTMANN J. R., JANEWAY C. A. — Systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 1960, 26, 570.
40. DAVIDSON L. S. P. — Rheumatic diseases. Philadelphia, W. B. Saunders, 1952.
41. DAVIS M. W., GUTRIDGE G. H. — Disseminated lupus erythematosus in identical twin sisters associated with diabetes mellitus in one case. *J. Mo. med. Ass.*, 1951, 48, 446-450.
42. DEICHER H. R. G., HOLMAN H., KUNKEL H. G. — Anticytoplasmic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and certain other diseases. *Arthr. and Rheum.*, 1960, 3, 1-15.
43. DELACRETAZ J., Inderbitzin T., MIESCHER P. — Les phénomènes pseudo-L.E. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 1103-1105.
44. DIAS B. C., FARINA L. E., PRATA H. F. — Lupus erythematosus disseminado gravidez e prematuridade. *O Hosp. Rio de Janeiro*, 1958, 53, 91.
45. DRAPER G. — Studies in human constitution. — IV. Heredity and environment the disease makers. *Amer. J. Med. Sci.*, 1926, 171, 803.
46. DUBOIS E. L. — Systemic lupus erythematosus : recent advances in its diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.*, 1956, 45, 2.
47. DUBOIS E. L. — Communication personnelle à BRUNJES S. (32).
48. DUBOIS E. L., MARTEL S. — Discoid lupus erythematosus. Analysis of its systemic manifestations. *Ann. Intern. Med.*, 1956, 44, 482-496.

49. DUPERRAT B. — Discussion. Colloque sous l'égide du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris consacré à la maladie lupique en médecine interne. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 1.
50. DUPONT et SCHEPENS. — *Arch. Belges Derm.*, 1947, 359. Cité d'après LOT G. (128).
51. DUSTAN H. P., TAYLOR R. D., CORCORAN A. C., PAGE I. H. — Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment. *J.A.M.A.*, 1954, 154, 223-229.
52. EDSTROM G. — Klinische Studien über den chronischen Gelenkrheumatismus. — I. Das Erbbild. *Acta Med. Scand.*, 1941, 108, 398.
53. ELLIS F. A., BERENSTON E. S. — Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1952, 65, 170.
54. EPSTEIN R. D., LOZNER E. L., COBBEY T. S., DAVIDSON C. S. — Congenital thrombocytopenic purpura. *Amer. J. Med.*, 1950, 9, 44.
55. ERICKSON J. G., HINES E. A. jr., PENE J. L., BRUNSTING L. A. — Rheumatoid and lupus erythematosus like syndromes. Complications of hydralazine (apresoline) therapy for hypertension. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1956, 74, 640.
56. FALLET G. H. — Communication personnelle.
57. FALLET G. H. — Etude du phénomène de Hargraves et du facteur du lupus érythémateux disséminé ou facteur L.E. Thèse d'habilitation au titre de Privat-Docteur, Genève, 1959.
58. FALLET G. H. — Sérologie du lupus érythémateux disséminé. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1960, 90, 73-80.
59. FALLET G. H., HURLIMANN J., MEYER E., de PREUX Th., de CHASTONAY I. L., MARTIN E. — Coexistence familiale de la polyarthrite chronique évolutive et du lupus érythémateux. Etude clinique et sérologique. *Z. Rheumaforsch.*, 1963, 22, 423-429.
60. FALLET G. H., LOSEFALTO J., ZIFF M. — Chromatographic and electrophoretic studies of the L.E. factor. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 419-434.
61. FALLET G. H., MEYER E., SCHEIDEGGER J. J. — La réaction de fixation au latex (F-II L.P.) dans les affections rhumatismales et non rhumatismales. *Rev. franç. Etud. clin. biol.*, 1961, 6, 537-548.
62. FALLET G. H., SPAHR J., MEDEVAND Alb., ROTH G., CASTELLA H., GOLDSCHLAG H. — Le lupus érythémateux disséminé (lupo-érythémateux-viscérée maligne) et son diagnostic hématologique. *Sem. Hôp. Paris*, 1955, 31, 1-13.
63. FALLET G. H., VASEY H., MEYER E., SPAHR J. — Les polyarthrites chroniques évolutives à cellules L.E. *Rev. Rheum.*, 1959, 26, 553-578.
64. FALLET G. H., ZIFF M. — Leucocyte disc method for L.E. cell test in serum and serum fractions. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 70-76.
65. FEULGEN. — Réaction nucléaire de Feulgen. Planches d'hématologie Sandoz. Bâle, Sandoz S. A., 1952.
66. FRASER-ROBERTS J. A., THOMPSON W. A. R. — An inquiry into the family incidence of acute rheumatism. *Ann. Eugen. (Lond.)*, 1934-1935, 6, 1.
67. FRIEDMAN E. R., RUTHERFORD J. W. — Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet. and Gynec. (N. Y.)*, 1956, 8, 601.
68. FRIEDMAN I., SICKLEY J. F., POSKE R. M., BLACK A., BRONSKY D., HARTZ W. H., FELDHAKE C., REEDER P. S., KATZ E. K. — The L.E. phenomenon in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1957, 46, 113.
69. GARCIA-MORTEO O., FRANKLIN E. C., McEWEN C., PHYTHON J., TANNER M. — Studies of relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.*, 1961, 4, 356-363.
70. GAUSEWITZ P. L., JONES F. S., WORLEY G. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1951, 21, 41. Cité par OGRYZLO M. A. (163).
71. GIGLI L. — *Derm. Wschr.*, 1951, 2, 850. Cité par McKUSICK V. A. (133).
72. GIUSSANI R. M., ORSI A., TAPELLA P. A., BABRUSKIS I. A. — Lupus erythematosus sistemico familiar. *Pren. Med. Argent.*, 1960, 47, 2127-2140.
73. GLAGOV S., GECHMAN E. — Familial occurrence of disseminated lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 1956, 255, 936-940.
74. GRAHAM W. — Communication personnelle à STECHER R. M. (210).
75. GREENHOUSE C. — Lupus erythematosus. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1932, 25, 1174-1176.
76. GRIBETZ D., HENLEY W. L. — Systemic lupus erythematosus in childhood. In *Systemic lupus erythematosus*. BAEHR G. et KLEMPERER P., New York, Grune and Stratton, 1959.
77. GRIFFIN S. W., ULLOA A., HOLLEY H. L. — The familial occurrence of systemic lupus erythematosus. A case report. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 544-547.
78. von GRUENHAGEN H. — Erythematoses chronicus bei einigen Zwillingen. *Derm. Wschr.*, 1952, 126, 1089-1092.
79. GRUPPER Ch., DAVID J. — Lupus érythémateux familial chez la mère et chez le fils. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1955, 62, 492-493.
80. GRUPPER Ch., LEGRAND J. C., GONNARD P. — Troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques dans les collagénoses. Leur apport dans la conception de la maladie lupique. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 70-76.
81. GRUETZ O. — *Arch. Derm.*, 1924, 147, 524. Cité par MASCHKILLEISSON L. N. et NERADOW L. A. (141).
82. GSELL O., MIESCHER P. — Die Beziehungen zwischen der primär-chronischen Polyarthrit und dem visceralen Erythematoses auf Grund serologischer Reaktionen. *Helv. Med. Acta*, 1958, 25, 437.
83. HALL A. P., BARDAWIL W. A., BAYLES T. B., MEDNIS A. D., GALINI L. — The relations between the antinuclear, rheumatoid and L.E. cell factors in the systemic rheumatic diseases. *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 769-775.
84. HANGARTNER W. — Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. In R. JUERGENSEN, *Der Rheumatismus*. Dresden u. Leipzig, 1938. Cité par STECHER R. M. (210).
85. HARGRAVES M. M., RICHMOND H., MORTON R. — Presentation of two bone marrow elements: the « Tart » cell and the « L.E. » cell. *Proc. Mayo Clin.*, 1948, 23, 25-28.
86. HARVEY A. McG., SCHULMAN L. E., TUMULTY P. A., CONLEY C. L., SCHOENRICH E. H. — Systemic lupus erythematosus. Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine*, 1954, 33, 291-437.
87. HASERICK J. R. — Modern concepts of systemic lupus erythematosus. A review of 126 cases. *J. Chron. Dis.*, 1955, 1, 317-334.
88. HELLER P., ZIMMERMAN H. J. — Nucleophagocytosis. *Arch. Intern. Med. (Chic.)*, 1956, 97, 403-408.
89. HELLER P., ZIMMERMAN H. J., ROZENGVAIG S., SINGER K. — The L.E.-cell phenomenon in chronic hepatic disease. *New Engl. J. Med.*, 1956, 254, 1160.
90. HENLEY W. L. — Systemic lupus erythematosus in childhood. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1959, 26, 289. Cité par GIUSSANI R. M. et coll. (72).
91. HIEN M. J., PARKIN T. W., HARGRAVES M. M., ODEL H. M. — Acute systemic lupus erythematosus syndrome from hydralazine hydrochloride. *Arch. Intern. Med. (Chic.)*, 1955, 95, 857.
92. HERSCH A. H., STECHER R. M., SOLOMON W. M., WOLFPAW R., HAUSER H. — Heredity in ankylosing spondylitis. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1950, 2, 391.
93. HEWITT J. — Discussion. Colloque sous l'égide du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris consacré à la maladie lupique en médecine interne. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 1.
94. HIJMANS D., DONIACH D., ROITT I. M., HOLBOROW E. J. — Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and thyroid auto-immune disease. *Brit. Med. J.*, 1961, 5257, 909-914.
95. HIJMANS D., KIEVITS J. H., SCHUIT H. R. E. — *Acta Med. Scand.*, 1958, 161, 341. Cité par HIJMANS D. et coll. (94).
96. HIRSCHBERGER. — *Derm. Wschr.*, 1936, 103, 1063. Cité par TOURAINE M. (223).
97. HOGG G. R. — Congenital, acute lupus erythematosus associated with subendocardial fibroelastosis. *Amer. J. Clin. Path.*, 1957, 28, 648.
98. HOLMAN H. R. — The L.E. cell phenomenon. *Ann. Rev. Med.*, 1960, 11, 231.
99. HOLMAN H. R., DEICHER H. — The appearance of hypergammaglobulinemia, positive serologic reactions for rheumatoid arthritis and complement fixation reactions with tissue constituents in the sera of relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.*, 1960, 3, 244.
100. HOLST O., HUVSKOVEN V. — Heredo-familial arthritis. *Acta Med. Scand.*, 1938, suppl. 89, 128.
101. HUFF S. E., TAYLOR H. L., KEYS A. — Observations on the peripheral blood flow in chronic discoid lupus erythematosus. *J. Intern. Med.*, 1950, 44, 21.

102. ISHMAEL W. K. — Discussion du travail de ROSS S. W. et CLARDY E. K. *Stb. med. J. (Bgham, Ala.)*, 1956, 49, 553.
103. JACOBS A. G. — *Ann. Intern. Med.*, 1955, 42, 1097. Cité par OGYZLO M. A. (163).
104. JACOBS J. H., ROSE F. C. — Familial occurrence of ankylosing spondylitis. *Brit. Med. J.*, 1954, 2, 1139.
105. JADASSOHN J. — Communication à VEIEL F. (226).
106. JAWORSKA A. D. — Lupus erythematoses familiaris. *Urol. Cutan. Rev.*, 1944, 48, 333. Cité par HARVEY A. McG et coll. (86).
107. JESSAR R. A., LAMONT-HAVERS R. W., RAGAN C. — Natural history of lupus erythematosus disseminatus. *Ann. Intern. Med.*, 1955, 48, 117-131.
108. JONES E. I. — Acute rheumatism as a familial disease. *Amer. J. Dis. Child.*, 1953, 75, 1181.
109. JORDAN. — Communication personnelle à MASCHKILLEISSON L. N. (141).
110. JOSKE R. A., KING W. E. — L.E.-cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet*, 1955, 2, 477-480.
111. KAPOSI M. K. — Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)*, 1872, 4, 36-78.
112. KIEVITS J. H., GOSLINGS J., SCHUIT H. R. E., HIJMANNS W. — Rheumatoid arthritis and the positive L.E.-cell phenomenon. *Ann. Rheum. Dis.*, 1956, 15, 211.
113. KUNKEL H. G. — Immunologic aspects of rheumatoid arthritis. *J. Chron. Dis.*, 1959, 10, 418-427.
114. LANDSBURY, ROGERS F. B. — The hydalazine syndrome. *Bull. Rheum. Dis.*, 1955, 5, 85.
115. LARSSON O., LEONHARDT T. — Hereditary hypergammaglobulinemia and systemic lupus erythematosus. — I. Clinical and electrophoretic studies. *Acta Med. Scand.*, 1959, 165, 371-393.
116. LAWRENCE J. R. — Communication personnelle à POLIAK V. I. (175).
117. LAWRENCE W. S. — The familial association of cardiac disease, acute rheumatic fever and chorea. *J.A.M.A.*, 1922, 79, 2051.
118. LAWRENCE L. S., BALL J. — Genetic studies in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1958, 17, 160.
119. LEE S. L. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1951, 21, 492. Cité par OGYZLO M. A. (163).
120. LFGOBBE E. — Familiärer Erythematoses (2 Todesfälle, bei einer Beobachtung tuberkulöser Organbefund). *Derm. Wschr.*, 1937, 105, 1145-1149.
121. LENOCH F., VOJTISEK O., KOCIAN I., MARSIKOVA L. — Does systemic lupus erythematosus frequently simulate rheumatoid arthritis? In Symposium on rheumatoid arthritis, april 1957, Stockholm. *Acta Med. Scand.*, 1957, suppl. 341, 89.
122. LEONHARDT T. — Familial hypergammaglobulinemia and systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1957, 7007, 1200-1203.
123. LEONHARDT T. — Hereditary hypergammaglobulinemia and systemic lupus erythematosus. — II. Serological studies. *Acta Med. Scand.*, 1959, 165, 395-401.
124. LIBMAN E., SACHS B. — A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch. Intern. Med. (Chic.)*, 1924, 33, 701-737.
125. LINCOLN M., RICKER W. A. — *Ann. Intern. Med.*, 1954, 41, 639. Cité par OGYZLO M. A. (163).
126. LOPES-CARDOZO P. — Behandeling van lupus erythematoses met splenectomie. Een familiaal voorgekomen geval. *Ned. T. Geneesk.*, 1955, 99, 3271.
127. LOSADA M. L. — Lupus eritematoso diseminado familiar. *Rev. Med. Esp.*, 1958, 71, 249-251.
128. LOT G. — Sul lupus eritematoso familiare. *Arch. Ital. Derm.*, 1951, 24, 116-119.
129. LOUIS J., LIMARZI L. R. — The L.E. phenomenon and systemic lupus erythematosus. *J. Chron. Dis.*, 1958, 8, 596-614.
130. MCCOY F. W., PATTERSON M., FREYBERG P. H. — A study of disseminated lupus erythematosus diagnosed in patients formerly considered to have rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1955, 72, 103.
131. MCCREIGHT W. G., MONTGOMERY H. — Cutaneous changes in lupus erythematosus : histopathologic aspects, with special reference to vascular changes. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1950, 61, 1-11.
132. McKAY I. R., TAFT L. I., COWLING D. C. — Lupoid hepatitis. *Lancet*, 1952, 2, 1323.
133. McKUSICK V. A. — Genetic factors in diseases of connective tissue : survey of present state of knowledge. *Amer. J. Med.*, 1959, 26, 283-302.
134. McQUISTON C. H., SCHUCH E. P. Jr. — Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1956, 73, 1.
135. MARLOW A. A., PEABODY H. D., NICKEL W. R. — Familial occurrence of systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 1960, 173, 1641-1643.
136. MARMONT A. — Nucleolytic phagocytosis in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and systemic scleroderma. In First international Symposium Immunopathology. Bâle, Benno-Schwabe Co, 1959.
137. MARTEN R. H., BLACKBORN E. K. — Lupus erythematosus. Clinical and hematological studies in 77 cases. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1936, 31, 13.
138. MARTIN E. — A la frontière du rhumatisme et des collagénoses. Communication au 2^e Symposium international sur les maladies du collagène, Milan, 3-4 novembre 1957. Fondazione Ganassini, Milan.
139. MARTIN E. A. — A la frontière des rhumatismes inflammatoires et des collagénoses. Communication au 31^e Congr. Franç. Méd., Paris.
140. MARTIN E. — Moderne Rêumaprobème. *Therapiewoche*, 1959, 9, 67.
141. MASCHKILLEISSON L. N., NERADOW L. A. — Über Lupus erythematoses familiaris. *Derm. Z.*, 1936, 73, 9-13.
142. MAYER M. — Heredo-familiäres Auftreten chronischer Gelenkerkrankungen. *Wien. Arch. inn. Med.*, 1928, 16, 97.
143. MERRILL J. A. — Cortisone in disseminated lupus erythematosus during pregnancy. *Obstet. and Gynec. (N. Y.)*, 1955, 6, 637.
144. MIALL W. E. — Rheumatoid arthritis in males. An epidemiological study of a Welsh mining community. *Ann. Rheum. Dis.*, 1955, 14, 150-158.
145. MICHELSON H. E. — Lupus erythematosus discoides occurring in brother and sister. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1929, 19, 328.
146. MIESCHER P. — Mise en évidence du facteur L. E. par la réaction de consommation d'antiglobuline. *Vox Sang. (Basel)*, 1955, 5, 116.
147. MIESCHER P. — Observation personnelle. Cité par ROTHFIELD N. F. et coll. (188).
148. MIESCHER P., DELACRETAZ J. — Démonstration d'un phénomène L. E. positif dans deux cas d'hypersensibilité médicamenteuse. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, 83, 536-538.
149. MIJER F., OLSEN R. N. — Transplacental passage of the L.E. factor. *J. Pediat.*, 1958, 52, 690.
150. MOGHIMI M. — L'hérédité dans la polyarthrite chronique évolutive et dans la spondylarthrite ankylosante. Thèse de Genève, 1957.
151. MONTGOMERY H., MCCREIGHT W. — *Arch. Derm. (Chic.)*, 1949, 60, 356. Cité par WILSON A. P., JORDON J. W. (240).
152. MOORE R. A. — A textbook of pathology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1944.
153. MORROW J. D., SCHROEDER H. A., PERRY H. M. jr. — Studies on the control of hypertension by Hypex : II. Toxic reactions and side effects. *Circulation*, 1953, 8, 829.
154. MUIR P. — Communication personnelle à STECHER R. M. (210).
155. NAGY E., DAROCZY P. — Erythematoses familiaris. *Z. Haut u. Geschl.-Kr.*, 1962, 32, 15.
156. NATHAN D. J., SNAPPER I. — Simultaneous placental transfer of factors responsible for L.E. cell formation and thrombocytopenia. *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 647.
157. NAVERSEN T. C. — Investigations on the L.E. phenomenon in a rheumatic material. *Acta Rheum. Scand.*, 1957, 3, 22.
158. NELSON W. E. — Textbook of pediatrics. Philadelphia, W. B. Saunders, 1954.
159. NEUMANN M., CARNUTU V. — Hépatites chroniques actives avec cellules L.E. *Rev. int. Hépat.*, 1958, 2, 177.
160. NEUSS O. — Familiäres und endemisches Vorkommen von Kollagenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung von Lupus erythematoses disseminatus und Periarthritis nodosa. *Medizinische*, 1955, 12, 426.
161. NISHIMURA N., MAEDA K., YASUI M., OKAMOTO H., MATSUNAKA M., TOSHINA H. — Phenylalanine and tyrosine in collagen diseases. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1961, 83, 644-652.
162. NISHIMURA N., OKAMOTO H., YASUI M., KAWASAKI A., MAEDA K. — Intermediary metabolism of phenylalanine and tyrosine in diffuse collagen disease. *Proc. Jap. Acad. Tokyo*, 1959, 34, 747.
163. OGYZLO M. A. — The L.E. (Lupus erythematosus) cell reaction. *Canad. Med. Ass. J.*, 1956, 75, 980-993.
164. OGYZLO M. A., SMYTHE H. A. — Systemic lupus erythematosus and syndromes possibly related. *Pediatrics*, 1957, 19, 1109.
165. OGYZLO M. A. — The L.E. (Lupus erythematosus) cell. Philadelphia, Lea and Febiger, 1948.
166. PAPP J., TEPPERBERG K. — Der Erbarzt. Cité par PIGUET B. (172).
167. PASCHER F. — Lupus erythematosus. *Med. Clin. N. Amer.*, 1959, 43, 917-928.
168. PAULI A. M. — *New Engl. J. Med.*, 1955, 252, 128. Cité par OGYZLO M. A. (163).

169. PEARSON C. — Communication au Sixth Interim Scientific Session of the American Rheumatism Association. *Arthr. and Rheum.*, 1960, 3, 245.
170. PEASE G. L. — Value of the L.E. clot test as a laboratory procedure. *Neb. St. med. J.*, 1954, 40, 52.
171. PERRY H. M., SCHROEDER H. A. — Syndrome simulating collagen diseases caused by hydralazine (Apresoline). *J.A.M.A.*, 1954, 154, 670-673.
172. PIGUET B. — L'hérédité en rhumatologie. *Rev. Rhum.*, 1952, 19, 645-673.
173. PIROFSKY B., SHEARN M. A. — Familial occurrence of disseminated lupus erythematosus. *N.Y. St. J. Med.*, 1953, 53, 3022.
174. PLOTZ M., PLOTZ C. — Serologically active macroglobulins among relatives of rheumatoids. VI^e congrès international de Médecine interne, Bâle, 24-27 août 1960.
175. POLLAK V. E., MANDEMA E., KARK R. M. — Antinuclear factors in the serum of relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1960, 2, 1061-1063.
176. RABEAU M. H., UKRAINCZYK. — Lupus érythémateux familial. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1939, 46, 899-903.
177. RABINOWITZ S. — La polyarthrite chronique évolutive et le lupus érythémateux disséminé. Thèse de Genève, 1960.
178. RASPONI L. — *Arch. Ital. Derm.*, 1954, 26, 121. Cité par WEISS R. S., SWIFT S. (232).
179. RATHE H. W. — Rheumatic heart disease. With review of 95 cases. *J. Iowa St. Med. Soc.*, 1940, 30, 95-100.
180. REICHES A. J. — Lupus erythematosus. Syndrome : relationship of discoid (cutaneous) lupus erythematosus to systemic disseminated) lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1957, 46, 678-684.
181. Report on epidemiology of rheumatic infection in South Australia. *Med. J. Aust.*, 1940, 1, 461-483.
182. RHEIMS M. S., MCCOY E. W., BURELL R. G., BUEHLER E. V. — Modification of latex-fixation test for study of rheumatoid arthritis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, 50, 113.
183. RIECKER H. H., NEEL J. V., TEST A. — The inheritance of spondylitis rhizomelique (ankylosing spondylitis) in the K. family. *Ann. Intern. Med.*, 1950, 33, 1254.
184. ROBECCI A., DANEV V. — Research on the behaviour, nature and meaning of the rheumatoid factor. *Acta Rheum. Scand.*, 1959, 5, 245-262.
185. RODNAN G. P., MCLACHLAN M. J., GREIGHTON A. S. — Study of serum proteins and serologic reactions in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Res.*, 1960, 8, 197.
186. RONA S. — Lupus erythematosus bei Geschwistern. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)*, 1901, 56, 381-386.
187. ROSS S. W., CLARDY E. K. — The L.E. test in patients presenting the clinical picture of rheumatoid arthritis. *Stb. med. J. (Bgham, Ala.)*, 1956, 49, 553.
188. ROTHFIELD N. F., PHYTHYON J. M., MC EWEN C., MIESCHER P. — The role of antinuclear reactions in the diagnosis of systemic lupus erythematosus : A study of 53 cases. *Arthr. and Rheum.*, 1961, 4, 223-239.
189. ROYER P. — Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 40-45.
190. RUPLI H., VOSSEN R. — Nebenwirkung der Hydantoinkörpertherapie unter dem Bilde eines visceralen Lupus erythematosus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, 87, 1555.
191. SCHEIDEGGER J. J., BUZZI C., SCHWARTZ O., FALLET G. H. — Fractionnement chromatographique sur carboxyméthyle-cellulose de sérums normaux et de sérums de malades atteints de lupus érythémateux disséminé (sérums L.E.). Etude immuno-electrophorétique des fractions protéiniques. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1960, 90, 895.
192. SEIP M. — Systemic lupus erythematosus in pregnancy with haemolytic anaemia, leucopenia and thrombocytopenia in the mother and her newborn infant. *Arch. Dis. Child.*, 1960, 35, 364-366.
193. SELIGMANN M. — Valeur et signification des anticorps antinucléaires pour le diagnostic du lupus érythémateux et la conception générale de la maladie lupique. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 60-63.
194. SELIGMANN M. — Etudes immunologiques sur le lupus érythémateux disséminé. *Rev. franç. Etud. Clin. Biol.*, 1958, 3, 558.
195. SEPPA U. — A study on the hereditary disposition to rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.*, 1957, 3, 92-100.
196. SEQUEIRA J. H. — *Brit. J. Derm.*, 1903, 15, 171. Cité par BRUNJES S. et coll. (32).
197. SHEARN M. A., PIROFSKY B. — Disseminated lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med. (Chic.)*, 1952, 90, 790.
198. SHERLOCK S. — Diseases of the liver and biliary system. Springfield, Illinois, Thomas, 1955.
199. SHORT C. L., ABRAMS N. R., SARTWELL P. E. — Factors associated with the onset of rheumatoid arthritis. In *Rheumatic Diseases*, Philadelphia, W. B. Saunders, 1952.
200. SIDLICK. — Lupus erythematosus. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1929, 20, 245.
201. SIEGEL M. — Communication au Sixth Interim Scientific Session of the American Rheumatism Association. *Arthr. and Rheum.*, 1960, 3, 245.
202. SIEGEL M., LEE S. L., WIDELock D., BRAMWELL-REILLY E., WISE G. J., ZINGALE S. B., FUERST H. T. — The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Preliminary results in New York City. *J. Chron. Dis.*, 1962, 15, 131-140.
203. SIGLER J. W., MONTRO R. W., ENSIGN D. C., WILSON G. M., REBUCK J. W., LOVETT J. D. — The incidence of the L.E. cell phenomenon in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 115.
204. SIGUIER F., BETOURNÉ C., BONNET DE LA TOUR J. — Le lupus érythémateux hydralazinique. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34, 773.
205. SIGUIER F., BETOURNÉ C., BONNET DE LA TOUR J., KAHN F. — A propos des collagénoses. VI et VII. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 73, 989-992.
206. SIGUIER F., BETOURNÉ C., GODEAU P. — Les avatars de la maladie lupique en médecine interne. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 1-3.
207. SINGER J. M., PLOTZ C. M. — The latex-fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.*, 1956, 21, 888.
208. SLOCUMB C. H. — Cité d'après FALLET G. H. et coll. (63).
209. STEAGALL R. W. jr, ASH H. T., FENTANES L. B. — Familial lupus erythematosus. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1962, 85, 394-396.
210. STECHER R. M. — L'hérédité dans les maladies articulaires. *Documenta Rheumatologica Geigy*, 1957, 12.
211. STECHER R. M., HERSH A. H. — Arthrite rhumatismale familiale. *J. Génét. Hum.*, 1952, 1, 191.
212. STECHER R. M., HERSH A. H., SOLOMON W. M., WOLPAW R. — The genetics of rheumatoid arthritis; analysis of 224 families. *Amer. J. hum. Genet.*, 1953, 5, 118.
213. STECHER R. M., WEBSTER S. J. — Familial rheumatoid arthritis; involvement of a woman and her grand-mother. *Rheumatism*, 1954, 10, 28.
214. STEFANINI M., MELE R. H., SKINNER D. — Transitory congenital neutropenia : A new syndrome. Report of two cases. *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 749.
215. STEVENSON A. C., CHEESMAN E. A. — Heredity and rheumatic fever. *Ann. Eugen. (Lond.)*, 1952-1953, 17, 177.
216. STOUGHTON R., WELLS G. — A histochemical study on polysaccharides in normal and diseased skin. *J. Invest. Derm.*, 1950, 14, 37.
217. STRAKOSCH E. A. — Communication personnelle à BRUNSTING L. A. (33).
218. TALBOTT H. H., FERRANDIS R. M. — Collagen Diseases. New York, Grune and Stratton, 1956.
219. TANNER M., ZIFF M. — A capillary tube latex-fixation test. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 376.
220. THOMAS L. — *J. Chron. Dis.*, 1959, 10, 428. Cité par HJUMANS D. et coll. (94).
221. THOMAS A. E., MORGAN W. R. — Pericarditis complicating rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1956, 15, 176.
222. TIKHONOV-BUGROV V. D. — Un cas de dermatite familiale avec image clinique de type lupus érythémateux aigu. *Vestn. Derm. Vener.*, 1951, 4, 38-41.
223. TOURAINE M. — L'hérédité en médecine. Paris, Masson, 1955.
224. TRUFFI M. — *Giorn. Ital. Derm. Sifil.*, 1924, 65, 773. Cité par MASCHKILLEISSON L. N., NERADOW L. A. (141).
225. TUMULTY P. A. — The clinical course of systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 1944, 156, 947.
226. VIEL F. — Lupus erythematosus (Cazenave). In *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*. Berlin, Julius Springer, 1931.
227. VOLPE R., HAUCH J. J. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1955, 72, 597. Cité par OGYZLO M. A. (163).
228. WAGENHALS C. O., BURGESSON P. A. — Systemic lupus erythematosus in identical twins. *N. Y. St. J. Med.*, 1958, 58, 98-101.
229. WAINE H. — Communication personnelle à STECHER R. M. (210).
230. WALSH J. R., ZIMMERMAN H. J. — *Blood*, 1953, 8, 65. Cité par OGYZLO M. A. (163).
231. WALKER S. A., BENDITT E. P. — The serum proteins in diseases of connective tissue, an electrophoretic study. *J. Invest. Derm.*, 1950, 14, 113.
232. WEISS R. S., SWIFT S. — The significance of a positive L.E. phenomenon. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1955, 72, 103-112.
233. WEISSENBAACH, FERNET, LE BARAU. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1938, 1681. Cité par LOT G. (128).

234. WEST H. F. — A study of ankylosing spondylitis. Thèse de Bristol, 1948.
235. WHITE R. G. — *Exp. Cell. Res.*, 1959, suppl. 7, 263. Cité par HIJMAN D. et coll. (95).
236. WHITTINGHILL M., HENDRICKS E. E. — Studies on the inheritance of rheumatoid arthritis in a Nash county pedigree. *J. Elisba Mitchell Sci. Soc.*, 1951, 67, 185. Cité par STECHER R. M. (210).
237. WILKINSON M., SACKER L. S. — *Brit. Med. J.*, 1957, 2, 661. Cité par HIJMAN D. et coll. (94).
238. WILLIS W. H. — Experiences with some unusual diseases occurring in families. *Henry Ford Hosp. Med. Bull.*, 1955, 3, 44. Cité par MCKUSICK V. A. (133).
239. WILSON M. G. — Rheumatic fever, studies of the epidemiology, manifestations, diagnosis and treatment of the disease during the first three decades. London, 1940. Cité par STECHER R. M. (210).
240. WILSON A. P., JORDON J. W. — Relationship of chronic discoid and disseminated lupus erythematosus. *N. Y. St. J. Med.*, 1950, 50, 2449-2452.
241. WORKEN B., PEARSON R. D. — Hematoxylin bodies associated with allergic angitis in absence of lupus erythematosus. *Arch. Path.*, 1953, 56, 293.
242. ZEISLER E. P., BLUEFARB S. M. — Association of lupus erythematosus and thyrotoxicosis in brother and sister. *Arch. Derm. (Chic.)*, 1944, 49, 111.
243. ZELLNER E. — Beobachtungen über familiär auftretende Gelenkerkrankungen. *Wien. Arch. inn. Med.*, 1930, 19, 477.
244. ZIFF M. — Genetics, hypersensitivity and the connective tissue diseases. *Amer. J. Med.*, 1961, 30, 1-8.
245. ZIFF M., BROWN P., LOSPALLUTO J., BADIN J., MCEWEN C. — Agglutination and inhibition by serum globulin in the sensitized sheep cell agglutination reaction in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.*, 1956, 20, 500.
246. ZIFF M., SCHMID F. R., LEWIS A. J., TANNER M. — Familial occurrence of the rheumatoid factor. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 392-399.
247. ZIMMER F. E., HARGRAVES M. M. — The effect of blood coagulation on L.E. cell formation. *Proc. Mayo Clin.*, 1952, 27, 424.

TABLE DES MATIÈRES

GÉNÉRALITÉS

I. — Incidence familiale de quelques polyarthropathies inflammatoires et de la polyarthrite chronique évolutive en particulier	7
II. — Relations entre la polyarthrite chronique évolutive et le lupus érythémateux disséminé	9
III. — Relations entre le lupus érythémateux discoïde et le lupus érythémateux disséminé	11
IV. — Incidence familiale du lupus érythémateux discoïde	12
V. — Lupus érythémateux disséminé familial	12
VI. — Facteurs pouvant expliquer l'apparition de plusieurs cas de lupus érythémateux disséminé dans la même famille	13

ÉTUDE DE SEIZE FAMILLES DE MALADES ATTEINTS DE LUPUS ÉRYTHÉMA TEUX DISSÉMINÉ.

Matériel	20
Méthodes	22
Résultats	23

BIBLIOGRAPHIE	27
---------------------	----

N° d'ordre : 24.163

